

AUTOMATED PATIENT SAMPLE ANALYSIS INSTRUMENT

Patent Number: US5096670

Publication date: 1992-03-17

Inventor(s): GENSTLER CURTIS C (US); HARRIS PAUL C (US)

Applicant(s): GENSTLER CURTIS C (US); HARRIS PAUL C (US)

Requested Patent: DE3736632

Application Number: US19890349901 19890508

Priority Number(s): US19860925316 19861031

IPC Classification: G01N35/00

EC Classification: G01N35/02P, G01N35/10

Equivalents: AT401581B, AU613881, AU8040787, BE1001048, CA1296403, CH675635, DK571287, ES2005430, FR2606156, GB2199407, GR871619, IE61495, IL84304, IT1223332, JP63259468, KR9211040, LU87032, NL8702591, PT86054, SE8704230, ZA8708079

Abstract

An automated sample analysis instrument positively identifies and maintains the identity of a plurality of patient samples contained in individual sample containers. The invention prevents sample misidentification, especially when patient sample must be transferred from one sample container to reaction wells in Microtiter TM plates. Rows of reaction wells in Microtiter TM plates are processed in parallel so the difference in reaction time between any two wells on a plate is four minutes or less. Reaction wells are washed with high-pressure jets of wash solution and are aspirated so as to advantageously utilize fluid meniscus on top of fluid contained in the wells. The apparatus can be adjusted to perform a variety of different ELISA-type tests.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

(11) DE 37 36 632 A1

(51) Int. Cl. 4:

G 01 N 35/00

G 01 N 33/48

G 01 N 33/535

// G 01 N 33/569

(21) Aktenzeichen: P 37 36 632.7
(22) Anmeldetag: 29. 10. 87
(43) Offenlegungstag: 19. 5. 88

1
A 1
B 1
C 1
D 1
E 1
F 1
G 1
H 1
I 1
J 1
K 1
L 1
M 1
N 1
O 1
P 1
Q 1
R 1
S 1
T 1
U 1
V 1
W 1
X 1
Y 1
Z 1

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

31.10.86 US 925316

(71) Anmelder:

Genetic Systems Corp., Seattle, Wash., US

(74) Vertreter:

Ruff, M., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Beier, J., Dipl.-Ing.;
Schöndorf, J., Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte, 7000
Stuttgart

(72) Erfinder:

Harris, Paul C., Edmonds, Wash., US; Genstler,
Curtis C., Redmond, Wash., US

(54) Automatische Analysevorrichtung für Proben von Patienten

Eine automatische Probenanalysevorrichtung identifiziert eine Vielzahl von in einzelnen Probenbehältern enthaltenen Patientenmustern und hält ihre Identität aufrecht. Die Erfindung verhindert eine Falschidentifizierung von Proben, insbesondere wenn Patientenproben von einem Probenbehälter in Reaktionsvertiefungen in Mikrotiter-Platten übertragen werden müssen. Reihen von Reaktionsvertiefungen in Mikrotiter-Platten werden parallel bearbeitet, so daß der Unterschied in der Reaktionszeit zwischen zwei beliebigen Vertiefungen auf einer Platte höchstens vier Minuten beträgt. Reaktionsvertiefungen werden mit Hochdruckstrahlen von Waschlösung gewaschen und abgesaugt, um dadurch mit Vorteil an der Oberseite den in den Vertiefungen enthaltenen fluidgebildeten Fluidmechanismus zu verwenden. Die Vorrichtung kann zur Durchführung einer Vielzahl von unterschiedlichen ELISA-Tests angepaßt werden.

1
A 1
B 1
C 1
D 1
E 1
F 1
G 1
H 1
I 1
J 1
K 1
L 1
M 1
N 1
O 1
P 1
Q 1
R 1
S 1
T 1
U 1
V 1
W 1
X 1
Y 1
Z 1

DE 37 36 632 A1

1
DE 37 36 632 A1

Patentansprüche

1. Automatisierte Vorrichtung zur Analyse von Patientenproben, zur positiven Identifizierung und Aufrechterhaltung der Identität einer Vielzahl von in einzelnen Probenbehältern enthaltenen Patientenproben, gekennzeichnet durch:
 einen Behälterhalter mit einer Vielzahl von Aufnahmen (40) zur entnehmbaren Aufnahme der Probenbehälter (30) an diskreten Stellen; 5
 Identifiziereinrichtungen zum Identifizieren eines Probenbehälters (30) mit einem Patienten, wobei der identifizierte Probenbehälter (30) in einer ausgewählten Aufnahme (40) positionierbar ist; 10
 eine Abfühleinrichtung zum Abführen des Vorhandenseins des identifizierten Probenbehälters (30) in der ausgewählten Aufnahme (40); und
 eine mit der Identifizierungseinrichtung und der Abfühleinrichtung wirkverbundene Verhindereinrichtung zur Verhinderung der Identifikation eines weiteren Probenbehälters (30), bis der vorher identifizierte Probenbehälter (30) als in der ausgewählten Aufnahme (40) vorhanden abgefüllt ist. 15
 2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälterhalter eine Einrichtung zur Ermöglichung der relativen senkrechten Abwärtsbewegung der aufgenommenen Probenbehälter (30) und eine Vielzahl von drucksensitiven Schaltern aufweist, wobei ein Schalter unter jeder Aufnahme (40) an dem Behälterhalter derart positioniert ist, daß eine senkrechte Bewegung eines identifizierten Probenbehälters (30) nach unten den darunter angeordneten Schalter betätigt. 20
 3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälterhalter Indexierabschnitte aufweist und die Abfühleinrichtung eine Einrichtung zur Aufnahme der Indexierabschnitte des Behälterhalters aufweist, um eine wiederholbare Orientierung des Behälterhalters auf der Abfühleinrichtung zu ermöglichen. 25
 4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin gekennzeichnet durch eine mit der Identifiziereinrichtung wirkverbundene Vorwahleinrichtung zur automatischen Auswahl der ausgewählten Aufnahme (40). 30
 5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Verwendung von Reaktionsplatten mit einer Vielzahl von Reaktionsvertiefungen (46) mit offenen Oberseiten, die in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Spalten angeordnet sind, ausgebildet ist, wobei die Vorrichtung eine Übergabeeinrichtung (44) zur automatischen Übergabe eines Abschnitts jeder Patientenprobe von jedem aufgenommenen Probenbehälter (30) in eine entsprechende Reaktionsvertiefung (46) sowie eine mit der Übergabeeinrichtung wirkverbundene Speichereinrichtung zur Abspeicherung der Matrixstelle jeder entsprechenden Reaktionsvertiefung (46), die einen übergebenen Probenabschnitt eines Patienten aufweist, enthält. 35
 6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Probenübergabeeinrichtung (44) eine Pipette (214) mit einem offenen Spitzenende (232) und einem Verdünnungsmittelaufnahmende (234); eine mit dem Verdünnungsmittelaufnahmende (234) verbundene Pipettenbeladeeinrichtung 40
 45
 50
 55
 60
 65

zum exakten Beladen der Pipette (214) mit Verdünnungsmittel und zum Herstellen und Aufrechterhalten einer Luflücke zwischen dem Verdünnungsmittel in der Pipette (214) und der durch das offene Spitzenende (232) der Pipette angesaugte Patientenprobe oder einer Patientenprobeverdünnung; eine mit der Speichereinrichtung wirkverbundene Pipettenkontrolleinrichtung zur Abgabe aller Patientenproben mit einer ersten abgemessenen Menge von Verdünnungsmittel in einen Verdünnungsbecher zur Bildung einer ersten Verdünnung und zum Ansaugen eines abgemessenen Teils der ersten Verdünnung und Abgabe aller angesaugten ersten Verdünnungen mit einer zweiten abgemessenen Menge von Verdünnungsmittel in die entsprechende Reaktionsvertiefung (46); und eine automatische Einrichtung zum Waschen des offenen Spitzenendes (232), bevor die Pipette (214) einen nächsten Probenabschnitt eines Patienten ansaugt, aufweist.

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin gekennzeichnet durch eine auf den Behälterhalter aufsetzbare Verdünnungsbecherschablone (346), die eine Vielzahl von mit den Behälteraufnahmen (40) zum Durchlassen der Probenbehälter (30) durch sie ausrichtbaren Öffnungen (350) bildet und eine Vielzahl von Verdünnungsbechern aufweist, einen Verdünnungsbecher für jede Behälteraufnahme (40), wobei die Verdünnungsbecher mit offener Oberseite und geschlossenem Boden in den Zwischenräumen zwischen den Öffnungen angeordnet sind und die Probenübergabeeinrichtung (44) derart arbeitet, daß sie die angesaugte Patientenprobe und die erste abgemessene Verdünnungsmittelmenge in einen der Verdünnungsbecher benachbart zu dem Probenbehälter (30) abgibt, von dem die Patientenprobe zur Bildung der ersten Verdünnung abgesaugt worden war.

8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Verdünnungsbecher einen Abläß aufweist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 – 8, gekennzeichnet durch eine Einrichtung zur Bestimmung der Orientierung des Behälterhalters gegenüber der Übergabeeinrichtung (44).

10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Verwendung mit Reaktionsplatten mit einer Vielzahl von in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Spalten angeordneten Reaktionsvertiefungen (46) mit offenen Oberseiten ausgebildet ist, wobei die Reaktionsvertiefungen (46) ein erstes Reagenz enthalten, das in der Lage ist, mit einem in den Patientenproben möglicherweise vorhandenen Analyt eine Bindung einzugehen, und die Vorrichtung weiterhin eine Bearbeitungslinie (24, 26) zum sequenziellen Bearbeiten der Reihen der Reaktionsplatten zur Verringerung von Druckvariationen zwischen Reaktionsplattenreihen aufweist, sowie des weiteren gekennzeichnet durch: eine Führungseinrichtung zum Führen der Reaktionsplatte (28), wenn diese sich längs eines Weges vorwärts bewegt;

eine Antriebseinrichtung zum schrittweisen Vorwärtsrücken der Reaktionsplatte (28) längs des Weges in einer Bearbeitungsrichtung, wobei die Reihen quer zu dem Weg verlaufen, sowie in zeitlichen

Intervallen, wobei jedes schrittweise Vorwärtsrücken eine Länge aufweist, die etwa dem Abstand zwischen benachbarten Reaktionsplattenreihen gleich ist; eine temperaturgesteuerte Inkubationsoberfläche 5 (50) mit einem Eingangsende (48) und einem Ausgangsende (51), die längs des Weges derart positioniert ist, daß sie direkt unterhalb der Reaktionsplatte (28) ist, wenn diese vorwärts bewegt wird, und eine Breite aufweist, die etwa der Reaktionsplattenreihenlänge gleich ist, um die Reaktionsplattenreihen zu inkubieren, wenn die Platte (28) schrittweise vorwärts bewegt wird; eine Übergabeeinrichtung (44) zur automatischen Obergabe eines Teiles einer Patientenprobe von 15 mindestens einigen der aufgenommenen Probenbehälter (30) in eine entsprechende Reaktionsvertiefung (46) in einer Reihe von Reaktionsvertiefungen (46) benachbart zu dem Inkubationsoberfläche cheneingangsende (48) mit Patientenproben oder 20 deren Verdünnung, innerhalb des zeitlichen Intervalls, worin die Position der Reihe benachbart zu dem Beginn der Inkubationsoberfläche (50) den Beginn des Weges bildet; eine mit der Übergabeeinrichtung (44) wirkverbundene Speichereinrichtung zum Abspeichern der Matrixstelle jeder entsprechenden Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, die einen übergebenen Patientenprobenteil enthält; einer ersten längs des Weges positionierten Bearbeitungsstation (54) mit einer ersten Entnahmeeinrichtung zum gleichzeitigen Entnehmen einer Patientenprobe und ungebundenen Analytes aus jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, einer ersten Wascheinrichtung zum gleichzeitigen 35 Waschen jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe und einer ersten Hinzufügeeinrichtung zum schnellen Hinzufügen einer vorbestimmten Menge eines Reporter/zweiten Reaktanzkonjugats in jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe; 40 einer längs des Weges positionierte und von der ersten Bearbeitungsstation (54) in der Bearbeitungsrichtung beabstandete zweite Bearbeitungsstation (56) mit einer zweiten Entnahmeeinrichtung zum gleichzeitigen Entnehmen ungebundenen Reporter/ zweiten Reaktanzkonjugats aus jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, einer zweiten Wascheinrichtung zum gleichzeitigen Waschen jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe und einer zweiten Hinzugabeeinrichtung 45 zum schnellen Hinzufügen einer vorbestimmten Menge eines farberzeugenden Substrats in jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe; eine Hinzufügeeinrichtung für Stopplösung zum schnellen Hinzufügen einer Stopplösung in jede 50 Vertiefung (46) in der einen Reihe; eine Bestimmeinrichtung benachbart dem Ausgangsende (51) der Inkubationsoberfläche (50) zur Bestimmung einer charakteristischen Eigenschaft jeder bearbeiteten Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, worin die Position der Bestimmeinrichtung das Ende des Weges definiert; und eine mit der Speichereinrichtung wirkverbundene Sendeeinrichtung zum Senden eines für die bestimmte Charakteristik in jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe und für die Identität des entsprechenden Probenbehälters (30) repräsentativen Signals zu einer Anzeigeeinrichtung. 55

11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Einrichtung zur selektiven Positionierung der ersten und zweiten Bearbeitungsstationen (54, 56) längs des Weges relativ zu dem Eingangs (48)- und Ausgangsende (51) der Inkubationsfläche (50), so daß eine erste veränderbare Distanz zwischen dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) und der ersten Bearbeitungsstation (51) eine veränderbare erste Inkubationsperiode und eine zweite veränderbare Distanz zwischen der ersten Bearbeitungsstation (54) und der zweiten Bearbeitungsstation (56) eine veränderbare zweite Inkubationsperiode definiert.
12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Einrichtung zum selektiven Positionieren der Hinzufügeeinrichtung für die Stopplösung längs des Weges gegenüber der zweiten Bearbeitungsstation (56), so daß eine dritte veränderbare Distanz zwischen diesen eine veränderbare dritte Inkubationsperiode definiert.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 – 12, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und zweite Hinzufügeeinrichtung jeweils eine Einrichtung zum Lokalisieren der Position jeder Vertiefung (46) in der einen Reihe sowie eine Einrichtung zum seriellen Hinzufügen des Reporter/zweiten Reagenzkonjugats bzw. des farberzeugenden Substrats in jede der lokalisierten Reaktionsvertiefungen (46) in der einen Reihe aufweist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite serielle Hinzufügeeinrichtung eine Einrichtung zur Befestigung der Hinzufügeeinrichtung für die Stopplösung aufweist.
15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und zweite Entnahmeeinrichtung jeweils eine Vielzahl von langgestreckten Ansaugrohren aufweist, ein Ansaugrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe vorgesehen ist, die Vielzahl der Ansaugrohre zwischen einer zurückgezogenen Position und einer ausgefahrenen Position bewegbar ist, jedes Ansaugrohr einen oberhalb der offenen Oberseiten der Reaktionsvertiefungen (46), wenn die Ansaugrohre in der zurückgezogenen Position sind, und benachbart zu den Böden der Reaktionsvertiefungen positionierbaren Fluideinlaß aufweist, wenn die Ansaugrohre in der ausgefahrenen Position sind, daß jede Entnahmeeinrichtung weiterhin eine Vakuumeinrichtung zum Aufstellen eines geeregelten Teilvakuums in den Ansaugrohren sowie eine Einrichtung zum gesteuerten Bewegen der Ansaugrohre zwischen dem zurückgezogenen und dem ausgefahrenen Zustand aufweist, in Übereinstimmung mit der Vakuumeinrichtung, so daß die Fluideinlässe in Kontakt mit der Fluidoberfläche in den Reaktionsvertiefungen (46) bleiben, wenn das Fluid entfernt wird, wodurch ein von der Fluidoberflächenspannung gebildeter Fluidmeniskus die Reaktionsvertiefungen (46) trockenreibt.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung zum gesteuerten Bewegen der Ansaugrohre derart arbeitet, daß die Geschwindigkeit, mit der der Fluidmeniskus in den Reaktionsvertiefungen (46) absinkt, gleich der Geschwindigkeit ist, mit der die Ansaugrohre in die ausgefahrene Position bewegt werden.
17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch

gekennzeichnet, daß die erste und zweite Wascheinrichtung jeweils eine Vielzahl von Waschrohren, ein Waschrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, aufweist, daß jedes Waschrohr einen Fluidauslaß aufweist, der derart positioniert ist, daß er einen Hochdruckstrom von Waschlösungen auf ein benachbartes Ansaugrohr richtet, um auf dem benachbarten Ansaugrohr aufzutreffen und die Waschlösung in eine darunter positionierte entsprechende Reaktionsvertiefung (46) zu richten, sowie eine Waschrohrbeladeeinrichtung, die mit der ersten und zweiten Entnahmeeinrichtung wirkverbinden ist, um die Waschrohre mit aufeinander folgenden Hochdruckströmungen von Waschlösung zu beladen, um die Reaktionsvertiefungen (46) und die Ansaugrohre kräftig zu waschen.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Ansaugrohre im wesentlichen senkrecht positioniert sind, und die Waschrohre gegenüber den Ansaugrohren unter einem Winkel von etwa 15° positioniert sind.

19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Waschrohre einen Innendurchmesser von etwa 0,7 mm (0,027 Zoll) aufweisen und die Waschrohrbeladeeinrichtung eine insbesondere solenoidbetäigte Flüssigkeitspumpe mit einer Pumpmenge aufweist, die ausreichend ist, etwa 0,125 ml Waschlösung in jedes Waschrohr zu liefern, und eine Hubperiode von etwa 100 – 200 Millisekunden, wenn das Solenoid erregt wird, um die Hochdruckströmungen der Waschlösung zu erreichen.

20. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestimmteinrichtung ein optisches Fotodensitometer (88) mit einer Vielzahl von optischen Filtern unterschiedlicher Lichtdurchlaßcharakteristika aufweist.

21. Automatisierte Vorrichtung zur Analyse von Patientenproben zur Verwendung mit Reaktionsplatten mit einer Vielzahl von in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Spalten angeordneten Reaktionsvertiefungen (46) mit offenen Oberseiten, die ein erstes Reagenz enthalten, das in der Lage ist, mit einem Analyt eine Bindung einzugehen, von dem vermutet wird, daß es in den Patientenproben vorhanden ist, gekennzeichnet durch:

eine Führungseinrichtung zum Führen der Reaktionsplatte (28), wenn diese sich längs eines Weges vorwärts bewegt;

eine Antriebseinrichtung zur schrittweisen Vorwärtsbewegung der Reaktionsplatte (28) längs des Weges in einer Bearbeitungsrichtung, wobei die Reihen quer zu dem Weg verlaufen, sowie in zeitlich abgestimmten Intervallen, wobei jedes schrittweise Vorrücken eine Länge aufweist, die etwa dem Abstand zwischen benachbarten Reaktionsplattenreihen gleich ist;

eine temperaturgesteuerte Inkubationsoberfläche (50) mit einem Eingangsende (48) und einem Ausgangsende (51), die längs des Weges derart positioniert ist, daß sie direkt unterhalb der Reaktionsplatte (28) angeordnet ist, wenn diese vorwärts bewegt ist, und die eine Breite aufweist, die etwa der Reaktionsplattenreihenlänge gleich ist, um die Reaktionsplattenreihen zu inkubieren, sobald die Platte schrittweise vorwärts bewegt wird;

eine Befüllstation mit einer Einrichtung zum Laden

einer Reihe von Reaktionsvertiefungen (46) benachbart zum dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) mit Patientenproben oder Verdünnungen von diesen innerhalb des zeitlichen Intervalls, worin die Position der einen Reihe benachbart dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) den Beginn des Weges definiert; eine erste längs des Weges positionierte Bearbeitungsstation (54) mit einer ersten Entnahmeeinrichtung zum gleichzeitigen Entnehmen einer Patientenprobe und ungebundenen Analyts aus jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, mit einer ersten Wascheinrichtung zum gleichzeitigen Waschen jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe und mit einer ersten Zugabeeinrichtung zum schnellen Hinzufügen einer vorbestimmten Menge eines Reporter/zweiten Reagenzkonjugats in jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe;

eine zweite längs des Weges und von der ersten Bearbeitungsstation (54) in Bearbeitungsrichtung entfernte Bearbeitungsstation (56) mit einer zweiten Entnahmeeinrichtung zum gleichzeitigen Entnehmen ungebundenen Reporter/zweiten Reagenzkonjugats aus jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, mit einer zweiten Wascheinrichtung zum gleichzeitigen Waschen jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe sowie mit einer zweiten Zugabeeinrichtung zum schnellen Hinzugeben einer vorbestimmten Menge eines farberzeugenden Substrats in jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe;

eine Zugabeeinrichtung für Stopplösung zum schnellen Hinzufügen einer Stopplösung in jede Vertiefung (46) in der einen Reihe; und

eine Feststelleinrichtung benachbart dem Ausgangsende (51) der Inkubationsoberfläche (50) zum Feststellen einer charakteristischen Eigenschaft jeder bearbeiteten Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, worin die Position der Feststelleinrichtung das Ende des Weges bildet.

22. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin enthaltend eine Einrichtung zum selektiven Positionieren der ersten und zweiten Bearbeitungsstationen (54, 56) längs des Weges relativ zu den Eingangs(48)- und Ausgangsenden (51) der Inkubationsoberfläche (50), so daß eine erste veränderbare Distanz zwischen dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) und der ersten Bearbeitungsstation (54) eine veränderbare erste Inkubationsperiode und eine zweite veränderbare Distanz zwischen der ersten Bearbeitungsstation (54) und der zweiten Bearbeitungsstation (56) eine veränderbare zweite Inkubationsperiode definiert.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, gekennzeichnet durch eine Einrichtung zur selektiven Positionierung der Zugabeeinrichtung für die Stopplösung längs des Weges relativ zu der zweiten Bearbeitungsstation (56), so daß eine dritte veränderbare Distanz zwischen diesen eine veränderbare dritte Inkubationsperiode definiert.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 – 23, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und zweite Zugabeeinrichtung jeweils eine Einrichtung zur Lokalisierung der Position jeder Vertiefung (46) in der einen Reihe sowie eine Einrichtung zum seriellen Hinzufügen des Reporter/zweiten Reagenzkonjugats bzw. des farberzeugenden Substrats in

jede der lokalisierten Reaktionsvertiefungen (46) in der einen Reihe aufweist.

25. Vorrichtung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite serielle Zugabeeinrichtung eine Einrichtung zur Befestigung der Stopplösungshinzugabeeinrichtung an ihr aufweist. 5

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 – 25, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und zweite Entnahmeeinrichtung jeweils eine Vielzahl von langgestreckten Ansaugrohren, ein Ansaugrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, aufweist, die zwischen einer zurückgezogenen Position und einer ausgefahrenen Position bewegbar sind, daß jedes Ansaugrohr einen oberhalb der offenen Oberseiten der Reaktionsvertiefungen (46), 15 wenn die Ansaugrohre in der zurückgezogenen Position sind, und benachbart zu den Böden der Reaktionsvertiefungen (46), wenn die Ansaugrohre in der ausgefahrenen Position sind, positionierbaren Fluideinlaß aufweist, daß jede Entnahmeeinrichtung weiterhin eine Vakuumseinrichtung zum Einstellen eines geriegelten partiellen Vakuums in den Ansaugrohren sowie Einrichtungen zum steuerbaren Bewegen der Ansaugrohre zwischen der zurückgezogenen und ausgefahrenen Position in Koordination mit der Vakuumseinrichtung aufweist, so daß die Fluideinlässe in Kontakt mit Fluid in den Reaktionsvertiefungen (46) bleiben, wenn das Fluid entfernt wird, wodurch ein durch Oberflächenspannung gebildeter Fluidmeniskus die Reaktionsvertiefungen (46) trockeneireibt. 25

27. Vorrichtung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung zum gesteuerten Bewegen der Ansaugrohre derart wirkt, daß die Geschwindigkeit, mit der der Fluidmeniskus in den Reaktionsvertiefungen (46) abgesenkt wird, gleich der Geschwindigkeit ist, mit der die Ansaugrohre in die ausgefahrene Position bewegt werden. 35

28. Vorrichtung nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und zweite Wascheinrichtung jeweils eine Vielzahl von Waschrohren, ein Waschrohr für jede Reaktionsvertiefung in der einen Reihe, aufweist, daß jedes Waschrohr einen derart positionierten Fluidauslaß enthält, daß er eine Hochdruckströmung von Waschlösung auf ein benachbartes Ansaugrohr richtet, um auf dem benachbarten Ansaugrohr aufzutreffen und die Waschlösung in eine darunter positionierte entsprechende Reaktionsvertiefung (46) zu richten, sowie eine Waschrohrladeeinrichtung aufweist, die mit der ersten und zweiten Entnahmeeinrichtung verbunden ist, um die Waschrohre mit aufeinanderfolgenden Hochdruckströmungen von Waschlösungen zu beladen, um die Reaktionsvertiefungen (46) und die Ansaugrohre kräftig zu waschen. 45

29. Vorrichtung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Ansaugrohre im wesentlichen senkrecht positioniert sind und die Waschrohre gegenüber den Ansaugrohren unter einem Winkel von etwa 15° positioniert sind. 60

30. Vorrichtung nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Waschrohre einen Innen-durchmesser von etwa 0,7 mm (0,027 Zoll) aufweisen und die Waschrohrbeladeeinrichtung eine vorzugsweise solenoidbetätigte Flüssigkeitspumpe mit einem Volumen aufweist, das ausreicht, etwa 0,125 ml Waschlösung jedem Waschrohr zu liefern, sowie 65

eine Hubperiode von etwa 100 – 200 Millisekunden, wenn das Solenoid erregt wird, um die Hochdruckströmungen der Waschlösung zu erreichen.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 – 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststelleinrichtung ein optisches Fotodensitometer (88) mit einer Vielzahl von optischen Filtern unterschiedlicher Lichtdurchlaßcharakteristika aufweist.

32. Automatische Vorrichtung zur Analyse von Patientenproben zur positiven Identifizierung und Aufrechterhaltung der Identität einer Vielzahl von in einzelnen Probenbehältern (30) enthaltenen Patientenproben, gekennzeichnet durch:

- einen Behälterhalter mit Indexierabschnitten und einer Vielzahl von Aufnahmen (40) zur lösbarer Aufnahme der Probenbehälter in diskreten Stellen; ein Identifizierungsgerät, das ein eindeutiges den identifizierten Probenbehälter (30) anzeigenndes Signal erzeugt, wobei der identifizierte Probenbehälter (30) in einer ausgewählten Aufnahme (40) aufgenommen werden soll;
- eine Sensormatrix mit Indexierabschnitten, die mit den Indexierabschnitten des Behälters zur Orientierung des Behälterhalters auf der Sensormatrix in Eingriff bringbar sind, wobei die Sensormatrix eine Vielzahl von an den diskreten Stellen angeordneten Sensoren aufweist, um die Aufnahme des identifizierten Probenbehälters (30) in der ausgewählten Aufnahme (40) festzustellen; und
- ein mit der Identifiziereinrichtung und der Sensormatrix wirkverbundenes Steuerungssystem mit einem Signalprozessor, der die eindeutigen Signale verarbeitet und die Identifizierung einer weiteren Probe verhindert, bis die identifizierte Probe als in der ausgewählten Aufnahme (40) aufgenommen abfühlt ist, mit einem Speicher, der sich an die diskrete Stelle des aufgenommenen Probenbehälters (30) erinnert und mit einer Anzeigeeinrichtung, die einem Bediener anzeigt, daß der identifizierte Probenbehälter (30) in der ausgewählten Aufnahme (40) aufgenommen wurde.

33. Vorrichtung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Verwendung mit Reaktionsplatten mit einer Vielzahl von Reaktionsvertiefungen (46) mit offenen Oberseiten an bekannten Stellen ausgebildet ist, worin die Vorrichtung ein Patientenprobeübergabesystem (44), das mit dem Steuersystem wirkverbunden ist, aufweist, das einen Teil jeder Patientenprobe in eine entsprechende der Reaktionsvertiefungen (46) übergibt, mit:

- einem linearen Reaktionsplattenförderer (28) mit Reaktionsplattenführungen, die die Reaktionsplatte (28) in einer Bearbeitungsrichtung führen, einem Reaktionsplattenfördererantrieb zur Vorwärtsbewegung der Reaktionsplatte auf den Reaktionsplattenführungen und einem Reaktionsplattenpositionssensor, der ein Reaktionsplattenpositionssignal erzeugt;
- einem im wesentlichen parallel zu dem Reaktionsplattenförderer positionierten linearen Behälterhalterförderer (20) mit den Behälterhalter führenden Behälterhalterführungen, einem Behälterhalterfördererantrieb zur Vorwärtsbewegung des Behälterhalters auf den Behälterhalterführungen und einem Behälterhalterpositions-sensor, der ein Behälterhalterpositionssignal erzeugt;
- einem horizontalen im wesentlichen quer zu den Förderern (20) und ausreichend oberhalb der För-

derer (20) angeordneten horizontalen Querelement, um zu ermöglichen, daß die Reaktionsplatte (28) und der Behälterhalter unter diesem hindurchgelangen, wenn sie vorwärts bewegt werden; einem bewegbar an dem horizontalen Querelement positionierten horizontal bewegbaren Pipettenschlitten mit einem horizontalen Positionssensor, der ein Pipettenschlittenpositionssignal erzeugt, und einem Pipettenschlittenantrieb; einer an dem horizontal bewegbaren Pipettenschlitten positionierten senkrecht bewegbaren automatischen Pipette (214, 230) mit einem Verdünnungsmittelauflaufende (234) und einem offenen Spitzende (232), und einem Fluidhöhensensor benachbart der offenen Spitze (232), der ein Fluidhöhensignal erzeugt, sowie mit einem automatischen Pipettenantrieb; einem Verdünnungssteuermechanismus (180) mit einer automatischen Präzisionsspritze (284), die leistungsmäßig mit einem automatischen Zweipositionsventil (280) verbunden ist, dessen Versorgungseinlaß mit einer Verdünnungsmittelversorgung verbunden ist, und dessen Pipettenöffnung leistungsmäßig mit dem Verdünnungsmittelauflaufende (234) der Pipette (230) verbunden ist, einem ein Ventilpositionssignal erzeugenden Ventilpositionsensor und einem ein Spritzenpositionssignal erzeugenden Spritzenpositionssensor; und einem Sender, der das Reaktionsplattenpositionssignal, das Behälterhalterpositionssignal, das Pipettenschlittenpositionssignal und das Fluidhöhensignal dem Signalprozessor überträgt, wobei das Steuersystem den Reaktionsplattenfördererantrieb, den Behälterhalterfördererantrieb, den Pipettenschlittenantrieb, den automatischen Pipettenantrieb, das automatische Zweipositionsventil (280) und die automatische Präzisionsspritze (284) betreibt, um einen Teil mindestens einiger der Patientenproben von den aufgenommenen Probenbehältern (30) zu den entsprechenden Reaktionsvertiefungen (46) an den bekannten Stellen zu übergeben, wobei der Kontrollsystenspeicher sich die bekannte Stelle für jede übergebene Patientenprobenposition merkt.

34. Automatische Vorrichtung zur Analyse von Patientenproben, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Verwendung von Reaktionsplatten (28) mit nach außen gerichteten Flanschen und einer Vielzahl von in einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Spalten angeordneten Reaktionsvertiefungen (46) mit offenen Oberseiten ausgebildet ist, worin die Reaktionsvertiefungen (46) ein erstes Reagenz enthalten, das in der Lage ist, mit einem Analyt eine Bindung einzugehen, dessen Vorhandensein in den Patientenproben vermutet wird, mit: einem Reaktionsplattenförderer mit zwei langgestreckten im wesentlichen parallelen Führungsschienen, die einen Weg bilden, worin die Führungsschienen Längsschlitzte aufweisen, die gleichzeitig die Reaktionsplattenflansche aufnehmen, so daß die Reaktionsplattenreihen im wesentlichen senkrecht zu dem Weg verlaufen; einem inkrementellen Reaktionsplattenfördererantrieb, der die Reaktionsplatte (28) in den Schienen schrittweise und längs des Wegs in einer Bearbeitungsrichtung in zeitgesteuerten Intervallen vorwärts rückt, wobei jedes inkrementelle Vorwärtsrücken eine Länge aufweist, die etwa dem Abstand

zwischen benachbarten Reaktionsplattenreihen gleich ist; einer temperaturgeregelten Inkubationsplatte mit einem quer zum Bewegungsweg positionierten Eingangsende (48) und einem Ausgangsende (51) und einer Inkubationsoberfläche (50), die längs des Weges derart positioniert ist, daß sie direkt unterhalb der Reaktionsplatte (28) liegt, wenn diese in den Schienen vorwärts bewegt wird, und eine Breite aufweist, die etwa der Reaktionsplattenreihenlänge gleich ist, um die Reaktionsplattenreihen zu inkubieren, wenn die Platte schrittweise vorwärts bewegt wird; und eine Befüllstation mit einer bewegbaren automatischen Pipette (214), die eine Reihe von Reaktionsvertiefungen (46) benachbart zu dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) mit Patientenproben oder Verdünnungen von diesen innerhalb des zeitlichen Intervalls befüllt, worin die Position der einen Reihe benachbart zu dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) den Beginn des Weges definiert. 35. Vorrichtung nach Anspruch 34, gekennzeichnet durch eine in senkrechter Richtung bewegbare erste Bearbeitungsstation (54), die längs des Weges positioniert und von dem Eingangsende (48) der Inkubationsoberfläche (50) in Bearbeitungsrichtung versetzt angeordnet ist, so daß der Abstand zwischen diesen eine erste Inkubationsperiode bildet, mit: einer Vielzahl von langgestreckten Ansaugrohren, und zwar ein Ansaugrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, zur gleichzeitigen Entfernung von Patientenprobe und ungebundenem Analyt aus jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, die mit der Bearbeitungsstation (54, 56) zwischen einer zurückgezogenen Position und einer ausgefahrenen Position bewegbar sind, wobei jedes Ansaugrohr einen oberhalb der offenen Oberseiten der Reaktionsvertiefungen (46), wenn die Ansaugrohre in der zurückgezogenen Position sind, und benachbart zu den Böden der Reaktionsvertiefungen (46), wenn die Ansaugrohre in der ausgefahrenen Position sind, positionierbaren Fluideinlaß aufweist, sowie mit Vakuumeinrichtungen zur Herstellung eines geregelten partiellen Vakuums in den Ansaugrohren; einer Vielzahl von Waschrohren, jeweils ein Waschrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, wobei jedes Waschrohr einen derart positionierten Fluidauslaß aufweist, daß er eine Hochdruckströmung von Waschlösung auf ein benachbartes Ansaugrohr richtet, um auf dem benachbarten Ansaugrohr aufzutreffen und die Waschlösung in eine darunter positionierte entsprechende Reaktionsvertiefung (46) abzugeben, sowie mit einer Waschrohrbeladeeinrichtung zum gleichzeitigen Beladen der Waschrohre mit aufeinanderfolgenden Hochdruckströmungen von Waschlösung, um die Reaktionsvertiefungen (46) und die Ansaugrohre kräftig zu waschen; einer Einrichtung zum gesteuerten Bewegen der ersten Bearbeitungsstation (54) senkrecht, so daß die Ansaugrohre zwischen der zurückgezogenen und ausgefahrenen Position bewegbar sind, in Koordination mit der Vakuumeinrichtung, so daß die Fluideinlässe in Kontakt mit Fluid in den Reaktionsvertiefungen (46) bleiben, wenn das Fluid ab-

gezogen wird, wodurch ein von der Fluidoberflächen Spannung gebildeter Fluidmeniskus die Reaktionsvertiefungen (46) trockenreibt; und einer ersten Zugabeeinrichtung zum schnellen Hinzufügen einer vorbestimmten Menge eines Reporter/zwei Reagenzkonjugats in jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe.

36. Vorrichtung nach Anspruch 35, gekennzeichnet durch eine längs des Weges positionierte zweite Bearbeitungsstation (56), die von der ersten Bearbeitungsstation (54) in der Bearbeitungsrichtung einen Abstand aufweist, so daß der Abstand zwischen diesen eine zweite Inkubationsperiode bildet, mit: einer Vielzahl langgestreckter Ansaugrohre, jeweils ein Ansaugrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, zum gleichzeitigen Entfernen ungebundenen Reporter/zweitem Reagenzkonjugats aus jeder Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, die mit der Bearbeitungsstation (56) zwischen einer zurückgezogenen Position und einer ausgefahrenen Position bewegbar sind, wobei jedes Ansaugrohr einen oberhalb der offenen Oberseiten der Reaktionsvertiefungen (46), wenn die Ansaugröhre in der zurückgezogenen Position sind, und benachbart zu den Böden der Reaktionsvertiefungen (46), wenn die Ansaugröhre in der ausgefahrenen Position sind, positionierbaren Fluideinlaß aufweist, sowie mit Vakuumeinrichtungen zum Herstellen eines geregelten partiellen Vakuums in den Saugrohren;

einer Vielzahl von Waschrohren, jeweils ein Waschrohr für jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe, wobei jedes Waschrohr einen derart positionierten Fluidauslaß aufweist, daß er eine Hochdruckströmung von Waschlösung auf ein benachbartes Ansaugrohr richtet, um auf dem benachbarten Ansaugrohr aufzutreffen und die Waschlösung in eine darunter positionierte entsprechende Reaktionsvertiefung (46) abzugeben, sowie mit einer Waschrohrbeladeeinrichtung zum gleichzeitigen Beladen der Waschrohre mit aufeinanderfolgenden Hochdruckströmungen von Waschlösungen, um die Reaktionsvertiefungen (46) und die Ansaugröhre kräftig zu waschen;

einer Einrichtung zur gesteuerten Bewegung der zweiten Bearbeitungsstation (56) senkrecht, so daß die Ansaugröhre zwischen der zurückgezogenen und ausgefahrenen Position bewegbar sind, in Koordination mit der Vakuumeinrichtung, so daß die Fluideinlässe in Kontakt mit Fluid in den Reaktionsvertiefungen (46) bleiben, wenn das Fluid daran entfernt wird, wodurch ein von der Oberflächen Spannung des Fluids gebildeter Fluidmeniskus die Reaktionsvertiefungen (46) trockenreibt; und einer zweiten Zugabeeinrichtung zum schnellen Hinzugeben einer vorbestimmten Menge eines farberzeugenden Substrats in jede Reaktionsvertiefung (46) in der einen Reihe.

37. Vorrichtung nach Anspruch 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Ansaugrohre im wesentlichen senkrecht positioniert sind und die Waschrohre gegenüber den Ansaugrohren unter einem Winkel von etwa 15° positioniert sind.

38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 35 – 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Waschrohre einen inneren Durchmesser von etwa 0,7 mm (0,027 Zoll) aufweisen und die Waschrohrbeladeeinrichtung eine vorzugsweise solenoidbetätigte Flüssig-

keitspumpe mit einer Abgabemenge aufweist, die ausreicht, etwa 0,125 ml Waschlösung in jedes Waschrohr abzugeben, sowie eine Hubperiode von etwa 100 – 200 Millisekunden, wenn das Solenoid erregt wird, um die Hochdruckströmungen der Waschlösung zu erreichen.

39. Automatische Vorrichtung zur Analyse von Patientenproben zur positiven Identifizierung und Aufrechterhaltung der Identität einer Vielzahl von in einzelnen Probenbehältern (30) enthaltenen Patientenproben zur Verwendung mit Reaktionsplatten (28) mit einer Vielzahl von oben offenen Reaktionsvertiefungen (46), die einer regelmäßigen Matrixanordnung von Reihen und Spalten angeordnet sind, mit:

einem Behälterhalter mit einer Vielzahl von Aufnahmen (40) zum entnehmbaren Aufnehmen der Probenbehälter (30) an diskreten Stellen; einer Identifizierungseinrichtung zur Identifizierung eines Probenbehälters (30) mit einem Patienten, wobei der identifizierte Probenbehälter (30) in einer ausgewählten Aufnahme (40) positionierbar ist;

einer Abfühleinrichtung zum Abführen des Vorhandenseins des identifizierten Probenbehälters (30) in der ausgewählten Aufnahme (40);

einer mit der Identifizierungseinrichtung und der Abfühleinrichtung wirkverbundenen Verhinderungseinrichtung zur Verhinderung der Identifikation eines weiteren Probenbehälters (30), bis der identifizierte Probenbehälter (30) als in der ausgewählten Aufnahme (40) vorhanden abgeführt ist; zwei unabhängigen Bearbeitungslinien (24, 26) mit Einrichtung zur unabhängigen Aufnahme und unabhängigen Bearbeitung zweier Reaktionsplatten (28);

einer Übergabeeinrichtung (44) zur automatischen Übergabe eines Teils jeder Patientenprobe von jedem aufgenommenen Probenbehälter (30) in eine entsprechende Reaktionsvertiefung (46) in jeder der beiden Reaktionsplatten (28); und einem mit der Übergabeeinrichtung (44) wirkverbundenen Speicher zur Abspeicherung und Erinnerung der Matrixstelle jeder entsprechenden einen übergebenen Teil einer Patientenprobe enthaltenen Reaktionsvertiefung (46) jeder der beiden Platten (28).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verfahren und Vorrichtung zum Durchführen von enzymverbundenen Immunoabsorptionsanalysetests (ELISA). Insbesondere betrifft die Erfindung eine automatische Vorrichtung zum Durchführen von ELISA-Tests.

Neuere Entwicklungen in der Biotechnologie haben die Entwicklung von ELISA-Tests für unterschiedliche infektiöse Agentien ermöglicht. Diese Art von Test wird immer wichtiger, insbesondere für die Zwecke einer Überprüfung von Blut, um die Integrität von Blutbanken in Krankenhäusern zu gewährleisten. Das Einwirken von menschlichen Fehlern, die begrenzte Geschwindigkeit manueller Bearbeitungstechniken und Ausrüstungsbegrenzungen haben bislang verhindert, daß ELISA-Tests ihr volles Potential an Zuverlässigkeit entwickeln konnten. Darüber hinaus kann die Vorbereitung und Durchführung der Analysetests ermüdend sein, wenn eine große Anzahl von Patienten stam-

menden Proben getestet werden sollen.

Typischerweise beruhen ELISA-Tests auf der Verwendung von Microtiter-Platten, die mit einem ersten Reagenz beschichtete Reaktionsvertiefungen aufweisen. Die Probe eines Patienten in Form eines Serums oder eines Plasmas, die im Verdacht steht, ein Analyt, d. h. einen Antikörper oder ein Antigen, zu enthalten, das einer speziellen Bindung mit dem ersten Reagenz fähig ist, wird in die Vertiefungen eingegeben. Nach einer Inkubationsperiode werden die Patientenprobe und ungebundenes Analyt entfernt und die Reaktionsvertiefungen sorgfältig ausgewaschen. Ein Reporterreagenz bzw. ein zweites Reagenzkonjugat wird dann in die Reaktionsvertiefungen eingefügt und ausbrüten gelassen. Am Ende dieser zweiten Inkubationsperiode wird ungebundenes Konjugat entfernt und die Vertiefungen wiederum ausgewaschen. Dann wird ein farberzeugendes Substrat hinzugefügt und für eine dritte Inkubationsperiode ausbrüten gelassen. Dann entwickelt sich eine Farbe in Proportion zu der Menge des Analyts, das an dem ersten Reagenz gebunden ist. Am Ende der dritten Inkubationsperiode werden die Reaktionen in jeder Reaktionsvertiefung durch die Hinzufügung einer sauren Lösung gestoppt. Die optische Dichte des sich ergebenden Fluids zeigt die Menge des gebundenen Analyts an, die die Menge des infektiösen Agents oder des dazu gehörigen Antikörpers in den Proben anzeigt. Positive und negative Kontrollen werden bei der Analyse eingeschlossen, um eine Grenzabsorption zu bestimmen, die anzeigt, ob die Probe positiv oder negativ ist.

Die chemischen Reaktionen sind zeit-, temperatur- und konzentrationsabhängig. Manuelle Verfahren zum Durchführen von ELISA-Tests führen unweigerlich zu verschiedenen Bearbeitungszeiten für verschiedene Proben. Beispielsweise müssen in einer Mikrotiter-Platte mit 96 Reaktionsvertiefungen 96 Patientenproben vorbereitet werden. In einem für die Feststellung von erworbenem Immunabwehrschwächesyndrom (AIDS) Antikörpern vorbereiteten Test müssen Patientenproben zunächst in zwei Schritten mit einem Verdünnungsmittel 1 : 400 verdünnt werden, bevor die sich ergebende Verdünnung in die Reaktionsvertiefungen eingegeben werden kann. Der Techniker muß ebenfalls genau identifizieren, welche Patientenprobe in welche Reaktionsvertiefung eingesetzt wird, und zeichnet diese Informationen üblicherweise in einem Gitter auf, das die Koordinaten der Reaktionsvertiefungen identifiziert. Die Vorbereitung der Patientenproben, das Eingeben der Proben oder der verdünnten Proben und die Identifizierung der Proben kann für eine einzige Analyse bis zu einer Stunde und mehr Zeit benötigen. Daher ist es möglich, daß die Reaktion zwischen dem ersten Reagenz und dem Analyt in der zunächst geladenen Reaktionsvertiefung deutlich vor der Reaktion in der zuletzt geladenen Reaktionsvertiefung begonnen hat, was zu dem bekannten Vor-Rück-Fehler führt.

Ähnliche Variationen in Reaktionszeiten können auftreten, insbesondere wenn die Reaktionsvertiefungen von Hand gewaschen und/oder von Hand mit dem Reporterreagenz bzw. dem zweiten Reagenzkonjugat, dem farberzeugendem Substrat und der Stoplösung gefüllt werden. Im Falle der Verwendung von automatisierten Plattenwaschanlagen wurde herausgefunden, daß die z. Zt. zur Verfügung stehenden Waschanlagen die Reaktionsvertiefungen nicht vollständig von dem Fluid leeren, was es erforderlich macht, daß die Reaktionsvertiefungen von dem Techniker getrocknet werden müssen.

Ein weiteres Problem bei der manuellen Vorbereitung von Microtiter-Platten ist eine Querkontamination zwischen Patientenproben. Typischerweise verwenden Techniker Pipetten zum Ziehen von Patientenproben aus Teströhrchen und zur Verdünnung dieser Proben, wobei die Pipetten abnehmbare Spitzen aufweisen. Wenn eine Patientenprobe infolge Unachtsamkeit zu weit in die Pipette gesaugt wird, verhindert die Entfernung der Pipettenspitze nicht die Kontamination der nächsten Probe. Es ist oft für einen Techniker schwierig, diesen Fehler festzustellen oder später ein anormales Testergebnis darauf zurückzuführen, daß es von diesem Verfahrensfehler verursacht worden ist.

Temperaturveränderungen während der Inkubationsperioden zwischen den Vertiefungen in einer Platte führen ebenfalls zu beachtlichen Veränderungen in den Reaktionsgeschwindigkeiten in den Reaktionsvertiefungen und daher in der optischen Dichte des darin enthaltenen Fluids. Typischerweise werden die Mictrotiter-Platten in kleinen Öfen inkubiert. Diese Inkubatoren beruhen im wesentlichen auf Wärmekonvektion, um die Wärme gleichmäßig zwischen den Reaktionsvertiefungen zu verteilen. Es ist bekannt, daß ein beachtlicher Kanteneffekt in Inkubatoren auftritt. Dieser Kanteneffekt ist das Ergebnis eines Temperaturgradienten zwischen der Mitte und den Rändern der Platte, der sich aufgrund der Unfähigkeit von Konvektionsströmen, die Platte gleichmäßig zu heizen, ergibt.

Das ernsteste Problem beim Erreichen von Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit bei den Tests ist die Falschidentifizierung von Proben. Dieser Fehler tritt in erster Linie durch Umschreibfehler und durch Fehler bei der Übergabe der Proben auf. Im ersten Fall ist es bekannt, daß Techniker manchmal die Stelle einer Patientenprobe in einem Teströhrchengestell falsch aufzeichnen. Im zweiten Fall ist es bekannt geworden, daß Techniker Patientenproben von einem Probenteströhrchen in die falsche Reaktionsvertiefung in der Mictrotiterplatte einbringen. Obwohl Aufzeichnungsverfahren und Behandlungstechniken entwickelt wurden, um derartige Fehler zu vermeiden, treten sie dennoch auf. Es möglich, daß die ermüdende Natur des Vorbereitens und Einbringen von Proben Techniker dazu bringt, der gerade durchgeführten Aufgabe weniger als ihre volle Aufmerksamkeit zu widmen. Sobald ein Aufzeichnungs- oder Übertragungsfehler aufgetreten ist, ist es oft unmöglich, daß der Techniker seinen oder seine Schritte zur Korrektur des Fehlers zurückverfolgen kann. Oft kann die Tatsache, daß ein Fehler aufgetreten ist, erst erkannt werden, wenn die Analyse abgeschlossen ist, und es unmöglich ist, positive Ergebnisse in einem nachfolgenden Verifizierungstest zu wiederholen. In diesem Fall muß die gesamte Analyse nochmals durchgeführt werden. Es besteht daher ein Bedarf für ein Verfahren und eine Vorrichtung, die die Möglichkeit menschlichen Fehlers wesentlich verringert, die Genauigkeit, die Geschwindigkeit und Zuverlässigkeit bei Tests dieser Art vergrößert und die Leistungsbegrenzungen der z. Zt. zur Verfügung stehenden Ausrüstung überwindet.

Zur Lösung dieses Problems schlägt die Erfindung eine Vorrichtung nach den unabhängigen Patentansprüchen vor. Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Die Erfindung schafft eine automatische Vorrichtung, die Methoden verwendet, die die Identität einer Vielzahl von in einzelnen Probenbehältern enthaltenen Patientenproben positiv identifiziert und aufrechterhält. Die Vorrichtung bereitet automatisch Verdünnungen von

Patientenproben vor und bringt Patientenproben und/oder Verdünnungen von Patientenproben in eine oder mehrere Microtiter-Platten. Die Microtiter-Platten werden in einer Bearbeitungslinie bearbeitet, die ein paralleles/serielles Bearbeiten verwendet. Das bedeutet, daß alle Reaktionsvertiefungen in einer Reihe an beiden Microtiter-Platten gleichzeitig bearbeitet werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Reihe von acht Reaktionsvertiefungen alle vier Minuten bearbeitet. Daher ist in einer Microtiterplatte mit 12 Reihen von jeweils acht Reaktionsvertiefungen der maximale Bearbeitungszeitunterschied zwischen je zwei Reaktionsvertiefungen nur vier Minuten. Entsprechend positionierte Reaktionsvertiefungen in benachbarten Reihen haben identische Bearbeitungszeiten. Die Microtiter-Platten werden inkremental längs einer Bearbeitungslinie vorgerückt, die einen Inkubator enthält. Auf diese Weise wird jede Reihe in der Platte den gleichen Abschnitten des Inkubators für die gleiche Zeitlänge ausgesetzt wie jede andere Reihe, so daß ein Kanten- bzw. Randeffekt minimiert wird.

Die Bearbeitungslinie hat Bearbeitungsstationen für gleichzeitiges Waschen und für gleichzeitiges Hinzufügen von Reagenzien zu jeder Reaktionsvertiefung in einer Reihe. Die Bearbeitungsstationen sind gegenüber dem Inkubator bewegbar, so daß Inkubationszeiten je nach der durchgeführten Art von Analyse verändert werden können.

Ein Steuerungssystem steuert und regelt die Vorrichtung, ermöglicht Veränderungen der Inkubationszeiten, der Menge der hinzugefügten Reagenzien, der Verdünnungen und anderer Bearbeitungsschritte.

Die Vorrichtung hat am Ende der Bearbeitungslinie ein Fotodensitometer, um die optischen Dichten des Fluids in den Reaktionsvertiefungen zu bestimmen, um dadurch festzustellen, ob die Patientenproben positiv oder negativ sind. Verschiedene Filter können mit dem Fotodensitometer verwendet werden, je nach dem, wie sie von dem Steuerungssystem entsprechend der Art der durchgeführten Analyse ausgewählt werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform kann die Vorrichtung zwei Bearbeitungslinien aufweisen, was es ermöglicht, zwei verschiedene Tests gleichzeitig durchzuführen.

Weitere Merkmale, Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus den Ansprüchen, der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der Erfindung sowie anhand der Zeichnung. Hierbei zeigen:

Fig. 1 eine isometrische Ansicht einer automatisierten Patientenprobenanalysevorrichtung nach der Erfindung;

Fig. 2 eine schematische Darstellung der in Fig. 1 dargestellten Vorrichtung, mit einer Ladestation, einem Computer und einem elektronischen Dienstmodul, das die Vorrichtung mit einem üblichen programmierbaren Computer verbindet;

Fig. 3 eine Seitenansicht der Vorrichtung in Fig. 1, mit einem Abschnitt der Vorrichtung weggeschnitten und einem in der Vorrichtung eingesetzten Teströhrgestell;

Fig. 4 eine teilweise abgebrochene Ansicht auf die Vorrichtung der Fig. 1;

Fig. 5 eine teilweise geschnittene Ansicht längs Linie V-V in Fig. 4;

Fig. 6 einen vergrößerten Schnitt einer unteren Ecke des Teströhrgestells und des Beladestationsschalterkissens;

Fig. 7 einen vergrößerten Schnitt einer unteren Ecke des Teströhrgestells in Position auf der Vorrichtung, längs Linie 7-7 in Fig. 4;

Fig. 8 eine isometrische Ansicht einer üblichen Microtiter-Platte mit einem der Reaktionsvertiefungsstreifen entfernt;

Fig. 9 eine vergrößerte isometrische Ansicht einer Position, die den Rückkopplungsmechanismus anzeigt;

Fig. 10 einen vergrößerten Schnitt der in Fig. 8 dargestellten Microtiter-Platte;

Fig. 11 eine vergrößerte perspektivische Ansicht einer automatischen Pipette und des zugehörigen Pipettenladesystems;

Fig. 12 einen vergrößerten Teilschnitt eines eine Patientenprobe enthaltenden Teströhrens mit darin eingesetzter Pipettenspitze;

Fig. 13 eine isometrische Ansicht einer von zwei identischen Bearbeitungsstationen;

Fig. 14 einen vergrößerten Schnitt längs Linie 14-14 in Fig. 13;

Fig. 15 einen vergrößerten Schnitt längs Linie 15-15 in Fig. 13;

Fig. 16 eine schematische Darstellung eines optischen Systems, wie es in einem Fötodensitometerabschnitt der vorliegenden Erfindung verwendet wird;

Fig. 17 eine schematische Darstellung eines Abschnittes des Fotodensitometers; und

Fig. 18 eine vergrößerte isometrische Teilansicht des Teströhrgestells der Beladestation und der Verdünnungsbecherschablone.

Eine automatische Vorrichtung 10 zur Analyse von von einem Patienten stammenden Proben ist allgemein in einer schematischen Darstellung dargestellt. Die Vorrichtung hat vier Hauptkomponenten, nämlich eine Hauptvorrichtung 12, siehe Fig. 1, ein Computersteuerungssystem 14, siehe Fig. 2, ein elektrisches Service-Modul 16 und eine Ladestation 18 für ein Teströhrgestell. Die Vorrichtung hat die Fähigkeit, automatisch zwei verschiedene ELISA-Tests mit einem Satz von Patientenproben zu verarbeiten. Die Vorrichtung beseitigt tatsächlich irreproduzierbare ELISA-Testergebnisse, die aufgrund menschlicher Fehler auftreten könnten. Die Vorrichtung beschleunigt die Testprozedur, verringert die Bedienermüdigung und verringert die Unterschiede der Ergebnisse über den gesamten Testvorgang.

Ein kurzer Überblick über die Wirkungsweise der Vorrichtung erleichtert das Verständnis der später folgenden einzelnen Beschreibung. Die Hauptvorrichtung 12 weist einen Förderer 20 für ein Teströhrgestell 22 in die Hauptvorrichtung 12 vorwärts bewegt. Die Hauptvorrichtung 12 weist ebenfalls zwei Bearbeitungslinien 24, 26 zum Bearbeiten von Microtiter-Platten auf, die herkömmliche Microtiter-Platten akzeptieren. Eine Microtiter-Platte 28 ist in Fig. 2 auf einer der Bearbeitungslinien 24 für die Microtiter-Platten dargestellt, die ebenfalls in Fig. 2 zu sehen ist. Es ist zu verstehen, daß die Bearbeitungslinie 26 für die Microtiter mit der Bearbeitungslinie 24 identisch ist und daher von der schematischen Darstellung in Fig. 2 ausgeschlossen wird.

Teströhren 30, die Proben von Patienten enthalten, üblicherweise Serum oder Plasma, werden zunächst durch den Patientennamen oder eine Identifizierungsnummer gegenüber der Vorrichtung 10 mit Hilfe eines Strichcodelesers 32 identifiziert, der mit dem Computersteuerungssystem 14 verbunden ist, oder sie werden von Hand in das Computersteuerungssystem über eine Tastatur 34 eingegeben. Entweder der Bediener oder das

Computersteuerungssystem wählt eine gewünschte Aufnahmestelle in dem Gestell 22 für die Teströhren aus, und das Computersystem 14 weist den Techniker dann mit Hilfe einer Anzeigeeinrichtung 36 an, das identifizierte Teströhren 31 in die gewünschte Aufnahmestelle in dem Teströhrgestell einzusetzen. Während dieses Vorgangs ist das Teströhrgestell auf einem Beladestationkissen 38 positioniert, siehe Fig. 18, das den Empfang des identifizierten Teströhrens in der gewünschten Aufnahmestation abfüllt.

Bei der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wählt das Computersteuerungssystem die gewünschten Aufnahmestellen dadurch aus, daß es identifizierte Teströhren einer Matrixstelle in dem Teströhrgestell in einem regelmäßigen Muster zuordnet, mit dem der Techniker vertraut ist. Beispielsweise sind Reihen und Spalten in einer Microtiter-Platte typischerweise als Spalten A – H und Reihen 1 – 12 bezeichnet. Die erste Position in einer Microtiter-Platte ist daher A,1. Das Teströhrgestell 22 ist mit Teströhrenaufnahmen 40 in identischen Matrixpositionen angeordnet, so daß das Computersteuersystem 14 die gewünschten Stellen durch Vergrößern der Reihen- und Spaltenkoordinaten zum Füllen des Teströhrgestells vorwählt, üblicherweise in einer logischen Zeile-um-Zeile-Folge. Der Bediener/Techniker erhält eine optische und akustische Verifizierung an der Anzeige 36, daß das identifizierte Teströhren tatsächlich in der ausgewählten oder vorgewählten gewünschten Aufnahmestelle empfangen wurde. Dies kann dadurch erreicht werden, daß das Computersystem derart programmiert wird, daß es einen speziellen Charakter, wie beispielsweise eine 0 für die gewählte oder vorgewählte gewünschte Stelle anzeigt und ein X für Stellen, die bereits Teströhren aufgenommen haben. Wenn das identifizierte Teströhren in die Aufnahme an der gewünschten Stelle eingesetzt wird, wird aus der 0 ein X, und das Computersystem erzeugt vorzugsweise einen hörbaren Bestätigungston. Sobald Teströhren in dem Teströhrgestell 22 aufgenommen wurden, dürfen sie nicht mehr von dem Beträger/Techniker entfernt werden, so daß ihre Koordinatenstelle während des gesamten Testverfahrens unverändert bleibt.

Wenn das Röhrchen in eine Aufnahme an einer anderen als der gewünschten Stelle eingesetzt wird, ändert sich die 0 nicht in ein X, und auch ein hörbarer Ton wird nicht erzeugt. Darüber hinaus ist das Computersteuerungssystem derart programmiert, daß es die Identifizierung eines nachfolgenden Teströhrengestell verhindert, bis das vorher identifizierte Teströhren 31 als in der Aufnahme an der gewünschten Stelle in dem Teströhrgestell angekommen abgefühlt worden ist. Auf diese Weise kann der Bediener/Techniker nicht mit weiteren Teströhrenidentifizierungen fortfahren, bis das identifizierte Teströhren ordentlich in dem Teströhrgestell positioniert ist. Sobald dieses Gestell mit identifizierten Teströhren vollständig beladen ist, wird das Teströhrgestell auf den Teströhrgestellförderer 20 an der Hauptvorrichtung 12 gebracht.

Der Teströhrgestellförderer 20 bewegt das Teströhrgestell 22 vorwärts, bis die erste Reihe von Teströhren als direkt unterhalb einer Übergabestation 44 angeordnet abgefühlt wird. Die Übergabestation über gibt und verdünnt ggf. Patientenproben von den identifizierten Teströhren 30 in entsprechende Reaktionsvertiefungen 46 in der Microtiter-Platte 28. Nachdem eine Reihe von Patientenproben aus den identifizierten Teströhren 30 automatisch in entsprechende

Reaktionsvertiefungen 46 in der Microtiter-Platte 28 übergeben wurde, wird die erste Reihe der Microtiter-Platte in einer Bearbeitungsrichtung oberhalb eines ersten Endes 48 einer langen Inkubationsoberfläche 50 vorwärts bewegt. Die Inkubationsoberfläche hat ein zweites von dem ersten Ende entferntes Ende 51. Die Übergabe von Patientenproben von einer Reihe von Teströhren in eine Reihe von Reaktionsvertiefungen unter Einschluß einer ggf. erforderlichen Verdünnung benötigt weniger als vier Minuten. Daher hat die Bearbeitungslinie 24 für die Microtiter-Platte einen Microtiter-Plattenförderer 52, der die Microtiter-Platte stückweise in Inkrementen einer Reaktionsvertiefungsreihe, von Mitte zu Mitte gemessen, alle vier Minuten vorwärts bewegt.

Nachdem eine Patientenprobe oder eine Verdünnung davon in eine entsprechende Reaktionsvertiefung übergeben wurde, wird die Spitze der Übergabestation an einer Waschstation 45 ausgewaschen, wie im weiteren noch beschrieben wird.

Die Microtiter-Plattenbearbeitungslinie 24 weist eine erste und eine zweite Bearbeitungsstation 54, 56 auf, die einen gegenseitigen Abstand und einen Abstand gegenüber dem ersten Ende 48 der langen Inkubationsoberfläche 50 zur Bildung einer ersten und einer zweiten Inkubationsdauer aufweisen. Die Bearbeitungsstationen 54, 56 sind gegeneinander in Schritten bewegbar, die einer Reihenbreite gleich sind, nämlich dem von dem Microtiter-Plattenförderer 52 alle vier Minuten durchquerten Abstand, um dadurch ein Mittel zu schaffen, um die Inkubationsperioden zur Anpassung an den speziellen durchzuführenden Test zu verändern.

Die erste Bearbeitungsstation führt eine Anzahl von Funktionen aus. Die Reaktionsvertiefungen 46 sind anfangs mit einem ersten Reagenz beschichtet, das in der Lage ist, mit einem Analyt eine Bindung einzugehen, von dem vermutet wird, daß es in den Patientenproben vorhanden ist. Nachdem die Patientenproben und das erste Reagenz während der ersten Inkubationsperiode ausgetrocknet wurden, die von der Zeit definiert ist, die erforderlich ist, um den Abstand zwischen dem ersten Ende 48 der langen Inkubationsoberfläche 50 und der Position der ersten Bearbeitungsstation 54 zurückzulegen, entfernt die Bearbeitungsstation gleichzeitig die Patientenprobe und ungebundenes Analyt aus jeder Reaktionsvertiefung in einer Reihe. Die erste Bearbeitungsstation wäscht dann gründlich gleichzeitig jede der Reaktionsvertiefungen in der Reihe und fügt dann anschließend eine vorbestimmte Menge eines Reporter/zweiten Reagenzkonjugats in jede Reaktionsvertiefung in der Reihe hinzu.

Zur Durchführung der Waschung werden die Patientenprobe und ungebundenes Analyt zunächst von den Reaktionsvertiefungen in der Reihe durch eine Ansaugleitung 58 entfernt, die in einen eine Bleichlösung enthaltenden geschützten Behälter 60 entleert. Dieser Behälter 60 wird mit Hilfe einer Vakuumpumpe 62 unter einem in Bezug auf den atmosphärischen Druck leicht negativen Druck gehalten. Jede Reaktionsvertiefung in der Reihe wird dann mit einer Waschlösung ausgewaschen, die einer Waschlösungsflasche 64 enthalten ist, und zwar durch die Waschleitung 66 mit Hilfe einer ventilbetätigten pulsierenden Flüssigkeitspumpe 68. Die Waschlösung wird dann von den Reaktionsvertiefungen wie oben beschrieben abgesaugt.

Die erste Bearbeitungsstation fügt dann anschließend das Reporter/zweite Reagenz-Konjugat von einer Konjugatflasche 70 durch eine Konjugatleitung 72 hinzu.

Die Arbeitsfolge des Absaugens, Waschens und Hinzufügens des Konjugats kann in weniger als einer Minute durchgeführt werden. Das Konjugat reagenz wird während der zweiten Inkubationsperiode ausgebrütet, die von der Zeit definiert ist, die erforderlich, um den Abstand zwischen der ersten Bearbeitungsstation 54 und der zweiten Bearbeitungsstation 56 zurückzulegen.

Wenn die erste Reihe von Reaktionsvertiefungen 46 an der von der zweiten Bearbeitungsstation 56 belegten Position anlängt, beginnt eine Folge von Ereignissen, die der an der ersten Bearbeitungsstation aufgetretenen Folge von Ereignissen ähnlich ist. Ungebundenes Reporter/zweites Reagenzkonjugat wird gleichzeitig von jeder Reaktionsvertiefung 46 in der Reihe durch die Ansaugleitung 74 entfernt und in einen Behälter 60 für umweltgefährdende Güter eingebracht. Jede Reaktionsvertiefung 46 in der Reihe wird dann gleichzeitig mit Waschlösung aus der Waschlösungsflasche 64 mit Hilfe einer zweiten solenoidbetätigten Flüssigkeitsspumpe 76 durch eine zweite Waschleitung 78 gewaschen. Eine vorbestimmte Menge eines farberzeugenden Substrats wird dann nacheinander jeder Vertiefung in der Reihe von einer Flasche 80 für das farberzeugende Substrat durch eine Substratleitung 82 hinzugefügt. Das Entfernen des ungebundenen Reporter/zweiten Reagenzkonjugats aus jeder Reaktionsvertiefung in der Reihe, das Waschen jeder Reaktionsvertiefung in der Reihe und das Hinzufügen der vorbestimmten Menge eines farberzeugenden Substrats in jede Reaktionsvertiefung in der Reihe kann in weniger als 10 Sek. durchgeführt werden.

Nach einer relativ kurzen dritten Inkubationszeit wird eine in einer Stöplösungsflasche 84 enthaltene Stöplösung nacheinander jeder Reaktionsvertiefung in der Reihe durch die Stöplösungsleitung 86 eingegeben. Die Hinzugabe der Stöplösung kann in weniger als 5 Sek. durchgeführt werden.

Nachdem das farberzeugende Reagenz hinzufügt ist und die Microtiter-Platte durch die dritte Inkubationsperiode ausgebrütet hat, entwickelt sich eine Farbe, die im Verhältnis zu der Menge an vorhandenen gebundenem Analyt steht. Die Hinzufügung der Stöplösung an dem Ende der dritten Inkubationsperiode stoppt alle Reaktionen in der Reihe der Reaktionsvertiefungen.

Ein bewegbares senkrechtiges Fotodensitometer 88 ist an einem Ausgangsende 90 der Bearbeitungslinie 24 für die Microtiterplatte angeordnet. Das Fotodensitometer bestimmt die optische Dichte der Lösung in jeder Reaktionsvertiefung einer Reihe bei speziellen Wellenlängen. Für einige Analysen, z. B. LAV, wird diese Information dann von dem Computersteuerungssystem 14 mit Absorptionswerten für negative und positive Kontrollen verglichen, die in der Microtiter-Analyse eingeschlossen worden sind. Basierend auf diesem Vergleich zeigt das Computersteuerungssystem an der Anzeige 36 die Testergebnisse für jede in den identifizierten Teströhren 30 enthaltene Patientenprobe als positiv oder negativ an. Bei manchen Analysen muß, wenn für eine Patientenprobe ein positives Ergebnis auftritt, der Test für diese einzelne Probe wiederholt werden.

Wie sich den Fachleuten leicht ergibt, kann, sobald das Teströhchengestell 22 auf den Teströhchengestellförderer 20 aufgesetzt wurde, ein zweiter Satz von Patientenprobenteströhren identifiziert und in den entsprechenden Aufnahmen in einem zweiten, nicht dargestellten Teströhchengestell positioniert werden, das auf dem jetzt leeren Beladestationenkissen 38 angeordnet ist.

Es ist wichtig zu bemerken, daß, sobald die Patienten-

probenteströhren 30 gegenüber dem Computersteuerungssystem identifiziert wurden und das vollständig beladene Teströhchengestell 22 auf den Förderer 20 für das Teströhchengestell übergeben wurde, ein weiteres menschliches Eingreifen zur Vervollständigung des Testes nicht erforderlich ist. Daher wird die Möglichkeit von Testergebnisgenauigkeiten, die auf menschlichem Fehler beruhen, tatsächlich eliminiert. Weiterhin ist die maximale Variation der Reaktionszeit zwischen zwei beliebigen Patientenproben (Vor-Rück-Fehler) vier Minuten, eine Variation, die als insignifikant betrachtet werden kann. Weiterhin verringert die Parallel/ serielle Bearbeitung der Reaktionsvertiefungsreihen Temperatur- und andere von Reihe zu Reihe auftretende Bearbeitungsvariationen, da jede Reihe den gleichen Bearbeitungsbedingungen unterworfen ist.

Die folgende ins einzelne gehende Beschreibung verwendet einen von Genetic Systems, Inc. Seattle, Washington hergestellten und unter dem Warenzeichen LAV EIA verkauften ELISA-Test für den lymphadenopathie-zugeordneten Virus-Antikörper LAV. Der Genetic Systems LAV EIA-Test wird von Viren hergestellt, die in einer CEM-Zelllinie fortgepflanzt werden. Die injizierte Zelllinie wird kultiviert, und der Virus durch Zentrifugieren gereinigt. Das Virenkonzentrat wird zerrissen und unter Verwendung eines chaotropischen Agens und Hitze inaktiviert, bevor die Microtiter-Plattenreaktionsvertiefungen beschichtet werden. Die folgende in einzelne gehende Beschreibung beschreibt ebenfalls die Verwendung der Vorrichtung 10 mit einem ELISA-Test zur Feststellung von Hepatitis B-Oberflächenantigen, der von Connaught Laboratories Ltd, Willowdale, Ontario, Kanada hergestellt wird.

Selbstverständlich dienen diese Beispiele nur dem Zweck der Erläuterung. Die automatisierte Vorrichtung 10 zur Analyse von Patientenproben ist sehr vielseitig und kann zur Durchführung einer Anzahl von anderen ELISA-artigen Tests angepaßt werden.

Die bevorzugte Ausführungsform wurde entwickelt, um unabhängig Microtiter-Platten zu bearbeiten, die zur Entdeckung des LAV-Antikörpers und des Hepatitis B-Oberflächenantigens vorbereitet sind. Diese beiden Tests sind insbesondere wichtig in Programmen zum Überprüfen von Blut für Krankenhäuser und andere Institutionen. Wie sich aus der folgenden Beschreibung klar entnehmen läßt, kann die Vorrichtung eingestellt und modifiziert werden, um eine Vielzahl von anderen Tests und von noch nicht entwickelten Tests durchzuführen.

Wie bereits erwähnt, hat die automatische Vorrichtung 10 zur Analyse von Patientenproben vier Hauptkomponenten, nämlich die Hauptvorrichtung 12, das Computersteuerungssystem 14, das elektronische Servicemodul 16 und die Ladestation 18 für das Teströhchengestell. Das Computersteuerungssystem dient dazu, verschiedene Aktionen der Hauptvorrichtung 12 zu koordinieren und dient als Speicher für die Stellen der Patientenproben. Das elektronische Servicemodul 16 wandelt die digitalen Signale des Computersteuerungssystems in analoge Treibersignale für verschiedene Motoren und Systeme in der Hauptvorrichtung 12 um. Das elektronische Servicemodul 16 wandelt ebenfalls analoge Signale von Rückkopplungssensoren und anderen Detektoren an der Hauptvorrichtung in digitale Signale um. Die Ladestation 18 für das Teströhchengestell stellt ein Abfühlgerät zur Bestätigung der Aufnahme der identifizierten Teströhren in den richtigen Auf-

nahmen des Teströhrchengestells zur Verfügung.

Eine genauere Ansicht der Ladestation 18 für das Teströhrchengestell ist in Fig. 18 dargestellt. Die Ladestation für das Teströhrchengestell enthält das Teströhrchengestell 22, das eine obere Platte 100, eine mittlere Platte 110 und eine Bodenplatte 112 aufweist. Die Platten sind gegenseitig mit Abstand mit Hilfe von sechs senkrechten Halterungssäulen 114 verbunden; die um den Umfang des Teströhrchengestells 22 herum mit Abstand angeordnet sind, wobei eine Säule 114 an jeder der Ecken des Gestells 22 angeordnet ist. Jede Platte hat eine regelmäßige Matrixanordnung von kreisförmigen Öffnungen 116, die die Aufnahme 40 für die Teströhrchen bilden. Bei dieser bevorzugten Ausführungsform sind die Aufnahmen derart entworfen, daß sie 12×75 mm, 13×100 mm oder andere Teströhrchen in Standardgrößen aufnehmen. Der Durchmesser der Aufnahmen 40 ist etwas größer als der Durchmesser dieser Teströhrchen, um eine senkrechte Relativbewegung der Teströhrchen innerhalb der Aufnahme zu ermöglichen, sobald die Teströhrchen eingesetzt wurden.

Eine der senkrechten Säulen 114, siehe Fig. 18, ist von der Eckposition 118 weggerückt angeordnet. Jede senkrechte Säule hat Indexierzapfen 120, die sich von ihnen unter die Grundplatte 112 erstrecken und in entsprechenden Zapfenlöchern 122 in dem Ladestationkissen 38 aufgenommen werden. Die Indexierzapfen 120 sind daher nur dann in der Lage, mit den Zapfenlöchern 122 in Übereinstimmung zu gelangen, wenn das Teströhrchengestell in einer einzigen Richtung orientiert ist. Das Ladestationkissen 38 ist mit einer Vielfachpositionmembranschalteranordnung 124 versehen, die unter dem Gestell angeordnet ist, wenn das Gestell durch die Indexierzapfen richtig orientiert auf dem Ladestationkissen 38 aufgenommen ist. Die Membranschalteranordnung 124 weist einen normalerweise geöffneten drucksensitiven Membranschalter 126 auf, der unterhalb der Position jeder Teströhrchenaufnahme 40 angeordnet ist.

Wie am besten in Fig. 6 gesehen werden kann, hebt die nachgiebige Natur des Membranschalters das Teströhrchen 30 leicht von dessen Ruheposition in dem Teströhrchengestell 22 an. Der Schalter wird nur dann geschlossen, wenn der Techniker/Bediener das Teströhrchen in die Aufnahme einsetzt und das Röhrchen nach unten gegen den Membranschalter mit ausreichender Kraft niederdrückt, um die Schalterbetätigung zu verursachen. Dies führt zur Registrierung der Teströhrchenaufnahme und veranlaßt die Anzeige 36 anzuziegen, daß das identifizierte Teströhrchen in der korrekten gewünschten Aufnahme aufgenommen wurde. Sobald der Techniker/ Bediener das Teströhrchen freigibt, nimmt der Schalter 126 seine normale offene Position ein. Diese Anordnung von Membranschaltern ermöglicht es, eine herkömmliche Decodierschaltung 128 (siehe Fig. 1) zum Eingeben der Koordinatenstelle eines aufgenommenen Teströhrchens in das Computersystem 14 zu verwenden. Es könnten selbstverständlich auch andere Systeme verwendet werden. Beispielsweise können optische Detektoren verwendet werden, um festzustellen, ob ein Teströhrchen in der Aufnahme vorhanden ist oder nicht, wodurch eine kontinuierlich auf den neuesten Stand gebrachte Information zur Verfügung gestellt wird, ob ein Teströhrchen eingesetzt oder entfernt worden ist oder nicht.

Wie bereits erwähnt, wird es bevorzugt, einen Strichcodeleser 32 zum Eingeben der Patientenprobeninformation von einem an der Außenseite jedes Teströhrchens 30 angebrachten Strichcodeaufkleber 130 zur

Identifizierung einer Patientenprobe einzugeben, wie es derzeit Praxis in vielen großen Krankenhäusern und anderen Institutionen ist. Strichcodeleser sind für eine Reihe von Personalcomputern als Zusatzausrüstung verfügbar. Für den Fall, daß ein Strichcodeleser nicht zur Verfügung steht oder nicht gewünscht wird, kann die Information über die Patientenprobe in das Computersystem 14 durch die Tastatur 34 eingetastet werden. Die bevorzugte Ausführungsform verwendet einen IBM-kompatiblen Personalcomputer. Es sollte jedoch auch irgendein anderes Computersystem mit mindestens 640 kb RAM ausreichend sein, die Software für die automatisierte Vorrichtung 10 zur Analyse von Patientenproben laufen zu lassen. Das Computersystem 14 wird ebenfalls derart programmiert, daß es spezielle Instruktionen für jeden einzelnen durchzuführenden Test anzeigt. Für die LAV-EIA-Tests sollten zwei positive Kontrollen und drei negative Kontrollen mit jeder Microtiter-Platte oder Teil-Microtiter-Platte analysiert werden. Die positiven Kontrollen enthalten menschliches Serum mit Anti-LAV-Immunoglobulin, das mit HBsAg nicht reagiert und gegenüber LAV (hitzebehandelt) nicht infektiös ist. Die positiven Kontrollen stellen einen akzeptablen Maximalwert für die Gesamttextinktion auf. Die negativen Kontrollen stellen eine Gesamttextinktion auf, die, wenn sie einem vorbestimmten Wert hinzu addiert wird, den Grenzwert für ein positives Testergebnis aufstellt. Wie sich aus Fig. 8 ergibt, hat die Platte 28 abnehmbare Reaktionsvertiefungstreifen 132, die eine vollständige Reihe von Vertiefungen enthalten, und entfernt werden können, wenn eine Bearbeitung von weniger als 96 Proben gewünscht wird.

Die Teströhrchenaufnahmen 40 sind bezüglich ihrer Mittelpunkte etwa 1,9 cm (0,75 Zoll) entfernt. Die obere Platte 100 enthält ebenfalls Aufnahmen 134 für Verdünnungsbecher, die in einer regelmäßigen Matrixanordnung mit Abstand angeordnet sind, und deren Mittelpunkte etwa 1,9 cm (0,75 Zoll) voneinander entfernt sind, jedoch seitlich um etwa 9,5 mm (0,375 Zoll) von den Koordinatenstellen der Aufnahmen 40 für die Teströhrchen versetzt sind. Daher ist die seitliche Versetzung in beiden horizontalen Richtungen von der Mitte einer Aufnahme 34 für einen Verdünnungsbecher zu einer Aufnahme 40 für ein Teströhrchen etwa 9,5 mm (0,375 Zoll).

Das Teströhrchengestell 22 wird von einem ersten Ende 140 des Förderers 20 für das Teströhrchengestell mit Hilfe eines Pairs von beabstandeten endlosen Riemen 142 vorwärts bewegt. Wie man am besten in Fig. 7 sehen kann, haben die Riemen 142 Vertiefungen 144, die einen Abstand von etwa 9,5 mm (0,375 Zoll) aufweisen, um dadurch den Trennungsabständen der Aufnahmen 34 für die Verdünnungsbecher und der Aufnahmen 40 für die Teströhrchen zu entsprechen. Die Vertiefungen 144 sind derart ausgebildet und angeordnet, daß sie die Indexierzapfen 120 aufnehmen, um positiv das Teströhrchengestell 22 auf dem Förderer für das Teströhrchengestell zu positionieren.

Wie sich aus Fig. 4 ergibt, ist das Teströhrchengestell 22 seitlich mit Hilfe langer Stangen 145 außerhalb der Riemen 142 positioniert. Die Riemen 142 werden jeweils von einem Paar von beabstandeten Antriebsrädern 146 mitgenommen, die drehfest mit den Enden einer leistungsgetriebenen Welle 148 und einer mitlaufenden Welle 150 verbunden sind. Die endlosen Riemen 142 werden schrittweise in Intervallen von etwa 9,5 mm (0,375 Zoll) durch einen Wechselstrommotor 152 mit 300 Umdrehungen/Min. und einem Untersetzungs-

getriebe 154 angetrieben, das die Drehung der Welle 148 auf 8 Umdrehungen/Min. reduziert, wenn der Motor 152 bei seiner Spannung betrieben wird.

Die Winkelgeschwindigkeit und Drehung des Motors 152 und all der anderen im folgenden noch beschriebenen Wechselstrommotoren werden von einer Triac-Schaltung in dem elektronischen Servicemodul 16 gesteuert. Die Winkelposition der Welle 148 wird von einem in Fig. 9 dargestellten Rückkopplungsmechanismus 156 überwacht. Der Rückkopplungsmechanismus weist ein Markierungsrad 158 mit einer Vielzahl von Markierungen 164 auf, das an der Welle zur Drehung mit ihr gelagert ist. Ein Paar 160 aus Lichtsender und Empfänger umgreift das Markierungsrad 158, so daß Öffnungen 162 in dem Rad, die die Markierungen bilden, von dem Lichtsender und Empfängerpaar festgestellt werden können. Der Ausgang des Sender-Empfängerpaars 160 wird zu dem elektronischen Servicemodul 16 übertragen, wo eine übliche Schaltung die Anzahl von pro Zeiteinheit durchgehenden Markierungen zählt, so daß das Computersystem 14 die Bewegung der endlosen Riemen 142 steuern kann. Die Markierungsradmarkierungen sind etwa 9,5 mm (0,375 Zoll) an der Position des Lichtsende-Empfängerpaars ababstandet. Auf diese Weise zeigt die Feststellung eines Markierungsdurchgangs an, daß das Teströhchengestell 22 um einen Abstand zwischen einem Mittelpunkt eines Verdünnungsbechers und dem Mittelpunkt eines Teströhchens vorgerückt wurde.

Das Computersystem 14 ist so programmiert, daß es das Teströhchengestell 22 auf dem Förderer 20 für das Teströhchengestell vorwärts bewegt, bis ein Reflektor 166 von einem Lichtsender-Empfängerpaar 168 festgestellt wird, um anzusehen, daß eine erste Reihe 170 von Teströhrenaufnahmen 40 unterhalb der Übergabestation 44 zentriert ist. Wenn der Reflektor nicht innerhalb einer halben vollständigen Umdrehung der endlosen Riemen 142 festgestellt wird, zeigt das Computersystem an, das der Bediener entweder das Teströhchengestell nicht auf den Förderer 20 für das Teströhchengestell gesetzt hat, oder das Gestell um 180° verdreht angeordnet hat.

Der Teströhchengestellförderer 20 sowie andere Komponenten der Hauptvorrichtung 12, darunter die Bearbeitungslinien 24, 25 für die Microtiter-Platten, werden oberhalb einer Hauptvorrichtungsbasis 172 mit Hilfe von Stützen 174 gehalten, siehe Fig. 3, 4 und 5.

Teile der Übergabestation 44 und ein zugeordneter Steuerungsmechanismus 180 zur Verdünnung werden im einzelnen in Fig. 11 dargestellt. Andere Einzelheiten der Obergabestation sind in den Fig. 3 und 5 dargestellt. Die Übergabestation hat senkrechte Stützen 182, die mit der Hauptvorrichtungsbasis 172 seitlich außerhalb des Teströhchenförderers 20 und der Bearbeitungslinie 26 für die Microtiter-Platte verbunden sind, und zwei Querstangen 210, 212 halten. Die Querstangen halten gleitend eine sich bewegende automatische Pipette 214, die Patientenproben von den Teströhren 30 in dem Teströhchengestell 22 auf dem Förderer 20 ansaugt, notwendige Verdünnungen durchführt, und die verdünnten und unverdünnten Patientenproben zu zwei getrennten Microtiter-Platten 28, einer Platte 216 mit 96 Vertiefungen bzw. einer Platte 218 mit 96 Vertiefungen übergibt. Andere Größen von Platten können verwendet werden, beispielsweise Platten mit 48 Vertiefungen o. dgl.

Bei einer LVA-Antikörperanalyse wird die Platte 216 verwendet. Bei einer Hepatitis B-Oberflächenantigen-

analyse wird die Platte 218 verwendet. Die sich bewegende automatische Pipette 214 ist mit einer schleifenförmigen Antriebskette 220 verbunden, deren einer Abschnitt auf einem leerlaufenden Zahnräder 222 und deren 5 gegenüberliegender Abschnitt auf einem angetriebenen Zahnräder 224 mitgenommen wird. Das Antriebszahnräder 224 ist zum Drehantrieb mit einem herkömmlichen Gleichstrommotor 225 verbunden, der eine Quadraturrückkopplungssteuerung aufweist, wobei zwei Sensoren 10 um 90° phasenversetzt gegenüber Markierungen angeordnet sind, um die Bewegungsrichtung anzuzeigen. Der Motor 225 wird von einem HP HCTL-1000-Gleichstromcontroller gesteuert, der in dem elektronischen Servicemodul 16 enthalten ist. Dieses Antriebssystem schafft eine präzise seitliche Positionierung der sich bewegenden automatischen Pipette 214 oberhalb jeder Teströhrenaufnahme 40 in dem positionierten Teströhchengestell 22.

Die sich bewegende automatische Pipette 214 weist ein Pipettenrohr 230 mit einem offenen Spitzenende 232 und einem Verdünnungsmittelauflaufende 234 auf. Wie am besten aus Fig. 5 und 11 zu entnehmen ist, wird das Verdünnungsmittel aufnehmende Ende von einem sich bewegenden Block 236 zur senkrechten Bewegung mit diesem gehalten. Der Block weist eine mit Gewinde versehene Bohrung auf, die eine Gewindeschraube 240 aufnimmt. An einem Ende der Gewindeschraube 240 ist eine Riemenscheibe 244 gelagert, die von einem Riemen 246 angetrieben wird, der von einer 20 Motorriemenscheibe 248 mitgenommen wird. Die Motorriemenscheibe 248 wird von einem Gleichstrommotor 250 angetrieben, der einen Quadraturrückkopplungsmechanismus 252 aufweist und von einer HP HCTL-1000-Gleichstromschaltung gesteuert wird, genauso wie der oben beschriebene. Die ausgewählte Drehung der Schraube 240 durch den Motor 250 veranlaßt den sich bewegenden Block 236, sich nach oben oder unten zu bewegen, um das Pipettenrohr 230 anzuheben oder abzusenken.

Eine senkrechte Platte 254 trägt eine obere horizontale Platte 256 und eine untere horizontale Platte 258. Die obere horizontale Platte trägt den Gleichstrommotor 250 und hält drehbar das obere Ende der Gewindeschraube 240. Die untere horizontale Platte 258 bildet eine Drehhalterung für das untere Ende der Gewindeschraube 240 und eine gleitende Halterung für das Pipettenrohr 230. Der sich bewegende Block 236 ist in Gleiteingriff mit der senkrechten Platte 254 positioniert, um die Drehung des sich bewegenden Blocks 236 zu verhindern, wenn die Schraube rotiert. Der sich bewegende Block weist ebenfalls eine Grundstellungsmarkierung 260 auf, die einen Nullpunkt-Detektor 262 aktiviert, der von dem HP-Gleichstrommotorschaltungssystem gefordert wird. Wie sich aus Fig. 12 ergibt, hat das offene Spitzenende 232 des Pipettenrohrs zwei Elektroden 264, die freie Enden 266 aufweisen, die in Höhe eines unteren Endes 268 des offenen Spitzenendes 232 positioniert sind. Die Elektroden stellen die Höhe 270 der Patientenprobe in dem Teströhren 30 fest, in das das Pipettenrohr 230 eingesetzt wird und zeigen der Steuereinrichtung für den Gleichstrommotor 250 an, daß er die Drehung der Gewindeschraube 240 anhalten soll.

Der in Fig. 11 dargestellte Steuermechanismus 180 für die Verdünnung weist ein Scherventil 280 mit niedrigem Totvolumen auf, das von einem dem Wechselstrommotor 152 ähnlichen Wechselstrommotor 282 angetrieben wird. Das Scherventil stellt eine Kontinuität

zwischen entweder einem Präzisionsspritzenzylinder 284 und einer Verdünnungsmittelabgabelleitung 286 oder dem Präzisionsspritzenzylinder 284 und einer Verdünnungsmittelversorgungsleitung 288 her. Die Verdünnungsmittelversorgungsleitung 288 ist mit einer in Fig. 1 dargestellten Verdünnungsmittelversorgungsflasche 280 verbunden. Das Scherventil 280 weist einen Rückkopplungsmechanismus 290 mit zwei optischen Sensoren 292, 294 auf, die die Position des Ventils entsprechend der festgestellten Drehposition von Öffnungen 296 in einem Umfangsrand 299 des Ventils anzeigen.

Der Präzisionsspritzenzylinder 284 weist einen zur hin- und hergehenden Bewegung angeordneten Kolben 300 auf. Der Kolben ist mit einer Kolbenstange 310 verbunden, die an einem Kolbengleitblock 312 mit Hilfe einer Platte 314 befestigt ist. Befestigt an der Kolbenstange auf der gegenüberliegenden Seite der Platte ist eine Gewindestraube 316, die in eine nicht dargestellte Mutter eingeschraubt ist. Die Mutter ist in einer Hülse 320 enthalten, die an ihren Enden fest an einem oberen und einem unteren Drucklager 322, 324 zur Drehung mit diesem befestigt ist. Das untere Drucklager 324 wird von einem Gleichstrommotor 326 angetrieben, ähnlich dem Gleichstrommotor 250 und 225, der das vorher beschriebene Antriebszahnrad 224 antreibt. Quadraturrückkopplung und ein Ausgangsstellungsdetektor 336 werden verwendet, wie es von dem HP-Gleichstromcontroller gefordert wird.

Eine horizontale Platte 328 ist mit einer senkrechten Platte 330 verbunden. Die horizontale Platte trägt den Gleichstrommotor 326 und den zugeordneten Quadraturrückkopplungsmechanismus, ein Riemenantriebssystem 332 und die Hülsen- und Drucklageranordnung 320, 322, 324. Der Kolbengleitblock 312 ist in Gleiteingriff mit der senkrechten Platte 330 positioniert, um die Drehung des Kolbens 300 innerhalb des Präzisionsspritzenzylinders 284 zu verhindern, wenn der Kolben hin und her geht. Der Kolbengleitblock 312 weist ebenfalls eine Markierung 334 auf, die den Lichtstrahl in dem Ausgangsdetektor 336 unterbricht, um die maximale Aufwärtsbewegung des Kolbens 300 anzuzeigen.

Die senkrechte Platte 254 an der bewegbaren automatischen Pipette 214 ist ebenfalls mit einer nicht dargestellten Markierung versehen, die mit einem ersten Spaltenanzigendetektor 338 für die AIDS-Antikörper-Bearbeitungslinie 24 und einem ersten Spaltenanzeigendetektor 340 für die Bearbeitungslinie 26 für das Hepatitis B-Oberflächenantigen zusammenwirkt. Diese Detektoren zeigen die Position der ersten Spalte von Vertiefungen in jeder Platte 216, 218 an, siehe Fig. 4. Ein Ausgangspunktdetektor 342 ist ebenfalls vorgesehen. Diese Detektoren sind an einem horizontalen Kanal 344 befestigt, der zwischen den senkrechten Stützen 182 angeordnet ist.

Wenn sowohl die LAV- als auch die Hepatitis B-Analysen durchgeführt werden, wird das Computersteuerungssystem 14 so programmiert, daß es die Übergabestation 44 in der folgenden Art betreibt. Das Pipettenrohr 230 wird zunächst mit Verdünnungsmittel von der Verdünnungsmittelversorgungsleitung 288 durch den Verdünnungsmittelsteuerungsmechanismus 180 beladen. Der Verdünnungsmittelsteuerungsmechanismus zieht dann eine kleine Luftblase in die Pipette 230 durch das offene Spitzenende 232 des Pipettenrohrs, um dadurch eine schmale Luftpumpe zwischen den Verdünnungsmittel in dem Pipettenrohr 230 und einer Patientenprobe oder einer verdünnten Patientenprobe zu bilden, die anschließend angesaugt werden soll. Diese Luft-

luke dient dazu, die angesaugte Fluidprobe oder verdünnte Fluidprobe von der darüber angeordneten Verdünnungsmittelsäule zu isolieren und zu trennen.

Das Computersteuerungssystem 14 beauftragt dann den Motor 225, der das Zahnrad 244 antreibt, das Pipettenrohr 230 seitlich oberhalb der ersten Patientenprobe zu positionieren (positive und negative Kontrollen werden zunächst unter Anweisung von dem Computersteuerungssystem verarbeitet). Das Pipettenrohr 230 sinkt sich durch Betrieb des Gleichstrommotors 250 ab, bis die Höhe 270 der Patientenprobe erreicht ist, wie dies durch die Elektroden 264 angezeigt wird. Dann werden 5 µl von Patientenprobe in die Pipette angesaugt und die Pipette angehoben, um über die Oberseiten der Teströhrchen zu gelangen, wie dies in Fig. 5 dargestellt ist.

Eine erste Verdünnung wird dadurch vorbereitet, daß das Pipettenrohr 230 seitlich bewegt wird, um es über einen Verdünnungsbecher 348 zu positionieren, der benachbart zu dem Teströhrchen angeordnet ist, von dem die Probe angesaugt wurde, und daß die gesamte angesaugte Patientenprobe in den Verdünnungsbecher mit 95 µl des Verdünnungsmittels abgegeben werden, das von dem Verdünnungsmittelsteuermechanismus abgemessen und in den Verdünnungsbecher abgegeben wurde:

Eine bevorzugte Methode zur Schaffung von Verdünnungsbechern ist in Fig. 18 dargestellt. Eine wegnehmbare Verdünnungsmittelbecherschablone 346 ist oberhalb des Teströhrchengestells 22 angeordnet und weist Verdünnungsmittelbecher 348 auf, die derart positioniert sind, daß sie in den Aufnahmen 134 für Verdünnungsmittelbecher in der oberen Gestellplatte 100 aufgenommen werden können. Die Schablone weist ebenfalls Öffnungen 350 auf, um das ungehinderte Einsetzen der Teströhrchen in die Teströhrchenaufnahmen 40 darunter zu ermöglichen. Wenn diese Art von Verdünnungsmittelbecheranordnung verwendet wird, werden die Patientenprobe und das die erste Verdünnung bildende Verdünnungsmittel in den Verdünnungsbecher 348 abgegeben, der unmittelbar benachbart dem entsprechenden Teströhrchen 30 für die Patientenprobe liegt. Das Teströhrchengestell 22 und die wegnehmbare automatische Pipette 214 werden in geeigneter Weise von dem Wechselstrommotor 152 bzw. dem Gleichstrommotor 225 angetrieben, um das offene Spitzenende 132 des Pipettenrohrs oberhalb des korrekten Verdünnungsbechers zu positionieren. Der Verdünnungssteuerungsmechanismus 180 saugt dann eine weitere Luftblase in das Pipettenrohr 230 bevor er 5 µl der ersten Verdünnung von dem Verdünnungsbecher in das Pipettenrohr ansaugt. Die wegnehmbare automatische Pipette 214 bewegt dann das Pipettenrohr 230 seitlich in Position oberhalb der entsprechenden Reaktionsvertiefung 46 in der Platte 216, wie dies von dem ersten spaltenanzeigenden Detektor 338 und dem Quadraturrückkopplungsgerät an dem Gleichstrommotor 225 angezeigt ist, der das Zahnrad 224 antreibt. Wie bereits erwähnt, wird die Platte 216 für die LAV-Analyse verwendet.

Die 5 µl der ersten Verdünnung werden in diese entsprechende Reaktionsvertiefung 46 mit zusätzlichen 95 µl Verdünnungsmittel zur Bildung einer zweiten Verdünnung in der Reaktionsvertiefung von etwa ein Teil Patientenprobe auf 400 Teile Verdünnungsmittel abgegeben. Das Pipettenrohr 230 wird dann seitlich bewegt, um das Pipettenspitzenende 232 an der Spitzenwaschstation 45 zu waschen. Wie sich aus Fig. 2 ergibt, wird

die Spitzwaschlösung von einer Waschlösungsflasche 360 zu der Spitzwaschstation 45 durch eine Spitzwaschlösungsleitung 362 geliefert. Die Waschlösungsflasche 360 wird mit Hilfe einer geregelten Luftpumpe 364 unter Druck gesetzt. Die Waschlösungsströmung wird von einem Ventil 366 gesteuert, wobei eine Öffnungszeit von dem Computersteuerungssystem 14 gesteuert wird. Die Spitzwaschstation wird von einer Spitzwaschstationansaugleitung 368 angesaugt, die die an- bzw. abgesaugte Waschlösung in den Behälter 60 für umweltgefährdende Güter abgibt. Während des Spitzwaschverfahrens wird das Pipettenrohr 230 mit Verdünnung von dem Verdünnungssteuermechanismus 180 gespült.

Nachdem die Pipettenspitzenwaschfolge vervollständigt ist, wird wieder eine Luftblase in das Pipettenrohr 230 angesaugt und das Pipettenrohr seitlich in Position wiederum oberhalb des die Patientenprobe aufweisenden Teströhrchens 30 in dem Gestell 22 bewegt, um etwa 220 µl der gleichen Patientenprobe in das Pipettenrohr anzusaugen. Die bewegbare automatische Pipette 214 bewegt dann das Pipettenrohr 230 seitlich in Position oberhalb der entsprechenden Reaktionsvertiefung 46 in der Platte 218, wie dies von dem ersten spaltenanzeigenden Detektor 340 und dem Quadraturrückkopplungsgleichstrommotor angezeigt wird, der das Antriebszahnrad 224 antreibt. Die unverdünnte Patientenprobe wird in die entsprechende Reaktionsvertiefung abgegeben. Es wurde herausgefunden, daß, obwohl 220 µl der Patientenprobe in das Pipettenrohr eingesaugt werden, etwa 20 µl an der Innenwand der Pipette zurückbleiben und in einer nachfolgenden Pipettenspitzenwaschfolge ausgespült werden müssen, wie oben beschrieben. Wie oben bereits erwähnt, wird die Platte 218 für die Hepatitis B-Antigenanalyse verwendet.

Die obige Folge wird solange wiederholt, bis die erste Reihe in jeder der Platten 216, 218 mit der geeigneten Menge verdünnter Patientenprobe bzw. unverdünnter Patientenprobe gefüllt wurde. Bei der Geschwindigkeit, mit der die Vorrichtung arbeitet, können beide Reihen in weniger als vier Minuten gefüllt werden. Die Platten werden daher längs der Bearbeitungslinien 24 bzw. 26 alle vier Minuten in Schritten vorwärts bewegt, die dem Mitte zu Mitte-Abstand der Reaktionsvertiefungen zwischen benachbarten Vertiefungen gleich sind. Dies gibt ausreichend Zeit, jede aufeinanderfolgende Reihe zu füllen, bevor die Reihen um den nächsten Schritt vorgerückt werden.

Wie in Fig. 4 zu sehen ist, weist jede Plattenbearbeitungslinie 24, 26 zwei Führungsschienen 370, 372 auf, die jede ein Paar von entgegengesetzten in Längsrichtung sich erstreckenden Seitenschlitzen 374, 378 aufweisen, die derart angeordnet und ausgebildet sind, daß sie seitwärts sich nach außen erstreckende Seitenflansche 378 an der Basis der Platten 216, 218 aufnehmen. Jede Führungsschiene weist nach oben offene Abschnitte 380, 382 an dem Beginn der Schiene auf, die weggeschnitten sind, um die Slitze 374, 278 freizulegen, so daß die Platten in die Slitze von oben eingesetzt werden können. Jede Plattenbearbeitungslinie 24, 26 enthält einen endlosen Riemen 410 bzw. 412, der von Riemenscheiben 414 bzw. 416 rotiert wird, um die Platten in einer Bearbeitungsrichtung zu bewegen. Die Riemenscheiben 410, 412 sind mit Antriebsmitnehmern 417 versehen, die eine Plattenlänge entfernt voneinander positioniert sind, um die Platten gegenüber den Riemenscheiben positiv zu positionieren. Die Riemenscheiben 414, 416 haben Umfangszähne, um die Riemenscheiben daran zu hindern, abzugleiten.

Die Riemenscheiben sind an angetriebenen Wellen 418 und 419 befestigt, die von Wechselstromantriebsmotoren 20 und 421 drehangetrieben werden, ähnlich dem Wechselstromantriebsmotor 152. Die Drehung der Antriebswellen 418 und 419 wird von Rückkopplungsmechanismen 422 und 423 überwacht, die ähnlich dem Rückkopplungsmechanismus 156 sind. Der Bogenlängenabstand zwischen den Markierungen an dem Markierungsrad bei dem Detektor ist gleich dem Mittelpunktsabstand von Reihe zu Reihe auf den Platten. Daher zeigt die Feststellung einer Markierung durch den Sensor an, daß die Platte um eine Reihe vorgerückt ist. Sobald die Platten einmal an den offenen Schienenabschnitten 380, 382 an den Führungsschienen 370, 372 vorbei bewegt sind, können sie nur noch dadurch entfernt werden, daß die Bewegungsrichtung der endlosen Riemens 410, 412 umgekehrt werden, um die Platten wieder in die offenen Schienenabschnitte zurück zu positionieren, oder indem sie solange rotiert werden, bis sie an dem gegenüberliegenden entfernten Ende herausgelangen. Optische Sender 424, 426 senden Strahlen, die von optischen Detektoren 428, 430 festgestellt werden. Die Sender und Empfänger sind derart positioniert, daß die Unterbrechung der Lichtstrahlen durch die Platten 216, 218 das Vorhandensein der ersten Reihe in jede Platte in einer Position anzeigt, die unterhalb des Pipettenrohrs 230 liegt bei geeigneter seitlicher Bewegung der sich bewegenden automatischen Pipette 214.

Nachdem die verdünnte Patientenprobe einer Reihe 30 der Platte 216 hinzugefügt wurde, und nachdem unverdünnte Patientenprobe einer Reihe der Platte 218 hinzugefügt wurde, werden beide Platten im allgemeinen gleichzeitig durch die endlosen Riemens 410, 412 um einen Schritt in das erste Ende 48 der langen Inkubationsoberfläche 50 für die entsprechende Plattenbearbeitungslinie 24, 26 vorwärtsbewegt, wie oben beschrieben. Es ist darauf zu achten, daß diese schrittweise Bewegung die nächste Reihe von Vertiefungen zum Füllen durch das Pipettenrohr positioniert.

Die Inkubationsoberflächen 50 sind jede aus einer etwa 1,25 cm (0,5 Zoll) dicken langen Aluminiumplatte hergestellt. Ein Silikongummiwiderstandsheizer 436 ist an der Unterseite der langen Inkubationsoberfläche befestigt. Die Heizeinrichtung 436 wird thermostatisch mit Hilfe üblicher Schaltungen in dem elektronischen Servicemodul entsprechend vorprogrammierten Anweisungen von dem Computersteuerungssystem 14 gesteuert und kontrolliert. Für diese Tests werden die Thermostate so eingestellt, daß sie eine Temperatur von etwa 37°C aufrechterhalten. Die Heizeinrichtung wird proportional derart betrieben, daß, je größer der Temperaturunterschied zwischen der thermostatisch gemessenen Temperatur und der gewünschten Temperatur ist, desto länger die Heizeinrichtung in Betrieb bleibt.

Die ersten Inkubationsperioden für jede plattenbearbeitende Linie 24, 26 werden durch die Zeit bestimmt, die erforderlich ist, damit die Platten sich schrittweise um den Abstand zwischen dem ersten Ende 48 der langen Inkubationsoberfläche 50 und den ersten Bearbeitungsstationen 54 bewegen. Für die LAV-Antikörperanalyse und die Hepatitis B-Oberflächenantigenanalyse sollte die erste Inkubationsperiode für jede Bearbeitungslinie eine Stunde betragen. Wie oben angegeben, sind die erste und zweite Bearbeitungsstation 54, 56 gegenseitig und gegenüber der Inkubationsoberfläche 50 bewegbar, um die Länge der gewünschten Inkubationsperiode auszuwählen. Um die einstündige Inkubationsperiode einzurichten, sollten die ersten Bearbeitungs-

stationen in einem ausreichenden Abstand von den ersten Enden 48 positioniert werden, so daß jede Reihe von Reaktionsvertiefungen mit 15 vierminütigen Schritten zur Inkubation versehen ist. Wenn jede Reihe das Ende der Inkubationsperiode erreicht, ist diese Reihe unter der Position der ersten Bearbeitungsstation.

Die erste und zweite Bearbeitungsstation 54, 56 sind in ihrer Bauweise im wesentlichen identisch. Wie sich am besten aus den Fig. 3, 5 und 13 ergibt, sind die ersten und zweiten Bearbeitungsstationen in einer senkrechten Ebene längs der Bearbeitungslinie bewegbar. Jede Bearbeitungsstation weist einen Rahmen 440 auf, der von senkrechten Pfosten 444 getragen wird, deren Enden in Gleitblöcken 446 aufgenommen sind. Die Pfosten gehen durch Hülsenblöcke 448 hindurch, die mit horizontalen Flanschen 450 in Gleiteingriff stehen, siehe Fig. 4. Die Hülsenblöcke 448 haben Lager, durch die hindurch die Pfosten hin und her gehen können. Die Flansche sind mit gebohrten Anordnungslöchern oder Kliniken in abständeten Intervallen versehen, die dem Mitte-zu-Mitte-Abstand zwischen Reihen von Plattenreaktionsvertiefungen entsprechen, um die Hülsenblöcke 450 relativ zu diesen zu positionieren. Durch diese Mittel ist die Positionierung der Bearbeitungsstationen veränderbar.

Die Gleitblöcke 446 sind jeweils gleitend auf einer Verbindungsstange 454 befestigt, am besten in Fig. 3 zu sehen, deren eines Ende 456 exzentrisch an dem Umfang eines Kurbelrades 458 befestigt und deren anderes Ende 457 exzentrisch an einem zweiten Kurbelrad 459 befestigt ist. Die Kurbelräder 458, 459 werden von einer Antriebswelle 460 gedreht, die von einem Wechselstromantriebsmotor 62 ähnlich dem Wechselstromantriebsmotor 152 angetrieben wird. Die Kurbelräder 458, 459 können rotiert werden, um die Verbindungsstange 454 anzuheben und abzusenken, und daher gleichzeitig die ersten und zweiten Bearbeitungsstationen 54, 56, die daran mit Hilfe der Gleitblöcke 446 befestigt sind, zwischen einer angehobenen und einer abgesenkten Position zu bewegen. Eines der Kurbelräder 458 weist zwei Markierungen 464 auf, siehe Fig. 5, die ähnlich dem Umfangsrund 298 an dem Rückkopplungsmechanismus 290 des Scherventsils 280 mit dem niedrigen Totvolumen sind. Die Markierungen 464 sind etwa 80° voneinander entfernt positioniert. Daher unterrichten die den Markierungen 464 zugeordneten Detektoren das Computersteuerungssystem 14 darüber, wenn die Gleitblöcke 446 und daher die ersten und zweiten Bearbeitungsstationen 54 und 56 in einer vollständig angehobenen oder einer vollständig abgesenkten Position sind.

Wie am besten in Fig. 4 zu sehen ist, weist jede Bearbeitungsstation einen Ansaugverteiler 466 mit acht senkrechten Ansaugrohren auf. Jedes Ansaugrohr weist einen Auslaß 470 etwa in der Mitte des Verteilers auf, um Druckunterschiede zwischen Rohren aufgrund von laminarer Strömung zu verringern. Jedes Ansaugrohr weist ebenfalls einen oberhalb der Höhe der Spitze 474 der Reaktionsvertiefungen, wenn die Bearbeitungsstationen in der angehobenen Position sind, positionierten Fluideinlaß 472 auf. Die Länge der senkrechten Bewegung der Bearbeitungsstationen ist ausreichend, den Fluideinlaß 472 benachbart zu dem transparenten Boden 476 der Reaktionsvertiefungen anzutragen, wenn die Bearbeitungsstationen in der abgesenkten Position sind.

Ein Teilvakuum wird in dem Ansaugverteiler 466 mit Hilfe von Ansaugleitungen 58, 74 gebildet. Ein partielles Vakuum wird, wie oben diskutiert, mit Hilfe der Vakuumpumpe 62 eingerichtet. Die Vakuumpumpe 62 erzeugt ein relativ schwaches Vakuum. Die Ansaugleitungen 58, 74 können unabhängig von dem Computersteuerungssystem 14 durch herkömmliche solenoidbetätigtes Ventile 477 bzw. 478 gesteuert werden.

Größe 18-Nadeln werden vorzugsweise für die Ansaugrohre verwendet. Der innere Durchmesser der Ansaugrohre ist etwa 0,8 mm (0,033 Zoll). Die Geschwindigkeit, mit der der Wechselstromantriebsmotor 462 rotiert, wird so gesteuert, daß die Ansaugrohre in die Reaktionsvertiefungen mit einer Geschwindigkeit abgesenkt werden, die die Geschwindigkeit gleich ist, mit der Fluidhöhe in den Vertiefungen fällt. Auf diese Weise bleibt der Fluideinlaß 472 ständig etwas oberhalb der fallenden Flüssigkeitshöhe. Dies veranlaßt, daß ein von der Oberflächenspannung der Flüssigkeit gebildeter Meniskus 480 die Wände 482 der Reaktionsvertiefung trocken von zurückbleibenden Fluidtröpfchen macht, wenn die Flüssigkeitshöhe fällt. Die senkrechte Bewegungszeit der Ansaugrohre ist etwa eine Sekunde.

Nachdem die Patientenprobe und ungebundenes Analyt oder die verdünnte Patientenprobe und ungebundenes Analyt mit Hilfe der Ansaugrohre entfernt wurden, waschen die Waschrohre 484 kräftig die Ansaugrohre und die Reaktionsvertiefungen mit Hochdruckstrahlen einer Waschlösung aus der Waschleitung 66 für die erste Bearbeitungsstation und von einer zweiten Waschleitung 78 für die zweite Bearbeitungsstation.

Jede Bearbeitungsstation hat einen Waschverteiler 486, der mit einem Hochdruckstrahl von Waschlösung mit Hilfe der solenoidbetätigten Flüssigkeitspumpe 68 oder der zweiten solenoidbetätigten Flüssigkeitspumpe 76 beladen wird. Eine geeignete Pumpe wird von Valcor Engineering Corp., Springfield, New Jersey, hergestellt.

Jeder Waschverteiler hat acht Waschrohre 484 entsprechend einer Größe 19-Nadel mit einem Innendurchmesser von etwa 0,7 mm Innendurchmesser (0,027 Zoll). Die Waschrohre verlaufen winklig gegenüber den Ansaugrohren mit einem relativen Winkel von etwa 15° und weisen Fluidauslässe 488 auf, die derart positioniert sind, daß sie einen Hochdruckstrahl von Waschlösung auf das benachbarte Ansaugrohr richten. Die Waschlösung trifft auf das Ansaugrohr auf, um dieses zu reinigen und die Waschlösung in die entsprechende Reaktionsvertiefung abzugeben, die darunter positioniert ist. Daher kann im Gegensatz zu den bekannten Vorrichtungen die in die Reaktionsvertiefungen injizierte Waschlösung unmittelbar anschließend abgesaugt werden, da es nicht notwendig ist, auf die Diffusion zu warten, um die Vertiefungen zu reinigen. Der Sprühnebel der abgegebenen Waschlösung bewirkt eine heftige Bürstwirkung und verringert die Zeit beachtlich, die erforderlich ist, um eine Reihe von Vertiefungen und das entsprechende Ansaugrohr zu bearbeiten. Um den gewünschten Druck

zu erreichen, haben die solenoidbetätigten Pumpen 68, 76 einen Ausschlag von etwa 1 ml pro Hub mit einer Hubperiode von etwa 100–200 Millisekunden. Drei Hube werden pro Waschung verwendet. Es wurde herausgefunden, daß eine Abgabe dieser Menge von Fluid in dieser Zeitperiode bei Waschrohren mit einem inneren Durchmesser von etwa 0,7 mm (0,027 Zoll) eine ausreichende Waschwirkung liefert. Drei Wasch- und Ansaugzyklen werden für die erste Bearbeitungslinie 24 für den LAV-Test vervollständigt. Fünf derartige Zyklen werden für die zweite Bearbeitungslinie 26 für den Hepatitis B-Test verwendet. Das Computersteuerungssystem 14 ist in geeigneter Weise für die von dem Testhersteller empfohlene Anzahl von Waschzyklen pro-

grammiert. Es wird bevorzugt, drei Stöße von Waschfluid, wie oben beschrieben, vor jedem Ansaugen nach dem Anfangsansaugen zu injizieren. Es wird angenommen, daß der Winkel des Waschrohrs in Verbindung mit drei kurzen Hochdruckstößen von Waschlösung eine überlegende Reinigungswirkung in den Reaktionsvertiefungen liefert. Die endgültige Ansaugung soll jedoch mehrere Sekunden dauern, um alle zurückgebliebenen Waschlösungströpfchen zu entfernen.

Jede der ersten und zweiten Bearbeitungsstationen 54, 56 enthält eine Größe 21-Nadel 492, 493 mit einem Innendurchmesser von etwa 0,5 mm (0,02 Zoll), die in einem seitlich sich bewegenden Block 490, 491 befestigt ist. Nachdem der erste Waschzyklus an der ersten Bearbeitungsstation 54 vollendet ist, gibt die Nadel 492 getrennt ein Reporter/zweites Reagenzkonjugat, im folgenden Konjugat genannt, in jede Reaktionsvertiefung in der Reihe von darunter angeordneten Vertiefungen ab. Im Fall des LAV-Tests ist das Konjugat ein Peroxidase-markiertes Ziegenantihumanimmunoglobulin, das mit dem Antikörper-Antigenkomplex eine Bindung eingehet, wenn dieses vorhanden ist. Im Falle des Hepatitis B-Tests ist das Konjugat ein Schimpansen-Anti-HB_s-Peroxidase-Konjugat. Die Nadel weist ein fluidabgebendes Ende 494 auf, das einen ausreichenden Abstand oberhalb der Oberseite 474 der Reaktionsvertiefung aufweist, um eine Berührung mit dieser zu vermeiden, wenn die Bearbeitungsstationen 54, 56 in die niedrigere Position bewegt werden. Die Nadel weist einen ausreichenden Winkel auf, und das Konjugat wird unter ausreichendem Druck abgegeben, so daß es in die Vertiefung abgegeben wird, ohne daß ein Tropfen außerhalb der Reaktionsvertiefungen auftritt.

Wie oben diskutiert, sind die Konjugate in einer Konjugatflasche 70 enthalten, die mit Hilfe einer Luftpumpe 496 unter Druck gesetzt und von einer Regeleinrichtung 498 reguliert wird. Die Fluidströmung wird von einem zeitgesteuerten Konjugatventil 500 in einem üblicherweise als druckgesteuerten Abgabesystem benannten System reguliert. In diesem System läuft die Pumpe ständig und die Regeleinrichtung hält einen geregelten Druck in der Flasche aufrecht. Das Ventil 500 ist ein Klemmventil, das nur für eine relativ kurze Zeit geöffnet wird. Daher wird Druck in der Flasche nicht wesentlich geändert. Die Konjugatabgabe wird daher genau gemessen.

Der bewegbare Block 490 weist einen sich seitlich erstreckenden innen mit einem Gewinde versehenen Abschnitt 510 auf, der eine Gewindeschraube 512, siehe Fig. 14 aufnimmt, die sich seitlich quer über die volle Breite der Bearbeitungsstation erstreckt. Die Gewindeschraube wird von einem wechselseitig angetriebenen triackontrollierten Antriebsmotor 514, siehe Fig. 4, angetrieben, ähnlich dem Motor 152. Die Position des bewegbaren Blocks 490 wird von einem Paar 516 von Lichtsender und Empfänger überwacht. Der zwischen ihnen eingerichtete Lichtstrahl wird durch eine Vielzahl von Kerben 518 unterbrochen. Eine Kerbe ist an der Stelle jeder Spalte von Reaktionsvertiefungen in den Platten 216 und 218 angeordnet. Das Computersteuerungssystem 14 sucht nach dem Vorhandensein einer Markierung bzw. Unterbrechung in dem Lichtstrahl als Signal, den bewegbaren Block 490 anzuhalten und Konjugat in die Reaktionsvertiefungen abzugeben. Unter Verwendung dieses Systems kann Konjugat einer Reihe von acht Reaktionsvertiefungen in etwa 10 Sekunden hinzugefügt werden. Der bewegbare Block ist ebenfalls mit einem Nullagendetektor versehen, der nicht darge-

stellt ist. Dieser Nullagen- oder Ausgangsdetektor ist derart positioniert, daß er anzeigt, daß der bewegbare Block in einer Position benachbart zu der Kante der Platte ist, die ein Absenken der Bearbeitungsstationen 54, 56 ohne Störung durch die Nadeln 492, 493 ermöglicht.

Wenn der LAV-Test durchgeführt wird, werden etwa 100 µl Konjugat bei der ersten Bearbeitungsstation jeder Reaktionsvertiefung hinzugefügt, ob sie eine Patientenprobe oder eine Kontrolle enthält. Wenn der Hepatitis-Test durchgeführt wird, werden ungefähr 200 µl Konjugat an der ersten Bearbeitungsstation den Reaktionsvertiefungen zugefügt.

Nachdem das Konjugat jeder Reaktionsvertiefung in einer Reihe hinzugefügt worden ist, rücken die endlosen Riemen 410, 412 diese Reihe über die erste Bearbeitungsstation hinaus vor, und die zweite Inkubationsperiode wird von der Zeit definiert, die die Reihe benötigt, um den Abstand zwischen der ersten Bearbeitungsstation und der zweiten Bearbeitungsstation 56 zurückzulegen. Sowohl für den LAV als auch den Hepatitis-Test beträgt die Inkubationszeit eine Stunde, was 15 Reihenschritten entspricht. Die Schienen 372, 374 können mit oberhalb der Platten 216, 218 angeordneten unterteilten aus organischem Glas bestehenden Abdeckungen 519, siehe Fig. 3, versehen werden, um die Abschnitte der langgestreckten Inkubationsoberfläche 50 abzudecken, die nicht von den Bearbeitungsstationen belegt werden.

Wie sich aus Fig. 4 ergibt, ist das zweite Ende 51 der langgestreckten Inkubationsoberfläche 50 benachbart der zweiten Bearbeitungsstation 56. Auf diese Weise geschieht die dritte Inkubationsperiode bei Raumtemperatur. Die Länge der Inkubationsoberfläche sollte entsprechend den von den Testhersteller spezifizierten Inkubationsperioden ausgewählt werden.

Am Ende der zweiten Inkubationsperiode, nachdem die Platten 216, 218 um 15 Schritte vorgerückt wurden, ist die erste Reihe jeder Platte in Position unter der entsprechenden zweiten Bearbeitungsstation 56. An diesen Stationen werden die Ansaug- und Waschprozeduren vervollständigt, wie es oben für das Ende der ersten Inkubationsperiode beschrieben wurde. Die zweite senkrechte Größe 21-Nadel 491 gibt dann das farberzeugende Substrat (chromogenes Reagenz) von der Flasche 80 für farberzeugendes Substrat in jede Reaktionsvertiefung. Die Reaktionsvertiefungsreihen werden dann in die dritte Inkubationsperiode vorgestrichen.

Der bewegbare Block 491 der zweiten Bearbeitungsstation 56 trägt eine dritte Größe 21-Nadel 520, die in einer Öffnung 522 eingesetzt ist, um die Stoplösung abzugeben; siehe Fig. 14 und 15. Die Öffnung 522 ist eine Vielzahl von parallelen Öffnungen. Diese Öffnungen sind quer zu der zweiten Größe 21-Nadel 493 in der zweiten Bearbeitungsstation 56 orientiert. Wie in den Fig. 14 und 15 dargestellt ist, sind die fluidabgebenden Endpositionen 527 der dritten Größe 21-Nadel, wenn diese in den verschiedenen Öffnungen 522 positioniert sind, kolinear mit der Spalte von Reaktionsvertiefungen, die von der zweiten Größe 19-Nadel 92 bedient werden. Jedoch sind die fluidabgebenden Endabschnitte 527 der dritten Größe 21-Nadel 520 derart beabstandet, daß sie 4, 5, 6 oder 7 Reihenbreiten von dem fluidabgebenden Ende 494 der zweiten Größe 21-Nadel versetzt sind, abhängig davon, in welche Öffnungen 522 die dritte Nadel eingesetzt ist. Dieser Abstand definiert die Dauer der dritten Inkubationsperiode für das farberzeugende Substrat.

Die dritte Nadel ist mit der Flasche 84 für Stoplösung mit Hilfe einer Stoplösungsleitung 86 verbunden. Der Druck hierin wird in der gleichen Weise reguliert, wie bei der Flasche 80 für farberzeugendes Substrat und der Konjugatflasche 70. Sowohl für den LAV als auch den Hepatitis B-Test wird die Stoplösung den Reaktionsvertiefungen etwa 30 Minuten (8 Inkremeante) nach dem farberzeugenden Substrat hinzugefügt. Während der dritten Inkubationsperiode für das farberzeugende Substrat entwickelt sich eine Farbe im Verhältnis zu der Menge an Analyt, das an das erste Reagenz gebunden ist. Die Stoplösung stoppt die Reaktion und führt zu einer weiteren Farbänderung.

Wie oben erwähnt, ist das senkrechte Fotodensitometer 88 an dem zweiten Ende 90 der langgestreckten Inkubationsoberfläche 50 angeordnet. Das Fotodensitometer ist in der Bearbeitungsrichtung in einer Weise bewegbar, die ähnlich der für die erste und zweite Bearbeitungsstationen 54 und 56 ist, die beschrieben wurde. Eine schematische Darstellung des Fotodensitometers ist in Fig. 16 und 17 dargestellt. Es wird bevorzugt, etwa 100 µl chromogenes Substrat an dem Ende der zweiten Inkubationsperiode und 50 – 100 µl von Stoplösung an dem Ende der dritten Inkubationsperiode hinzuzufügen, so daß alle Reaktionsvertiefungen in der Platte etwa 150 – 250 µl Lösung enthalten. Dies führt dazu, daß ein Flüssigkeitsmeniskus in jeder Reaktionsvertiefung im wesentlichen an der gleichen Stelle existiert.

Wie in Fig. 16 zu sehen ist, hat das Fotodensitometer eine Lichtquelle 528, vorzugsweise unter Verwendung einer Quarzhalogenlampe. Ein herkömmliches Linsensystem 530 fokussiert das Bild der Lichtquelle 528 auf ein Lichtleiterbündel 532. Das in Fig. 16 dargestellte Lichtleiterbündel ist mit nur acht Fasern dargestellt. Das System hat jedoch tatsächlich 16 Fasern, wobei acht Fasern zu jeder der ersten und zweiten Bearbeitungslinien 24, 26 geht. Die einzelnen Lichtleiterfasern 534 enden in einem polierten Ende 536. Der davon ausgehende Lichtstrahl gelangt durch eine erste Öffnung 538, die gestreutes Licht abweist. Der Lichtstrahl geht dann durch eine Fokussierungslinse 540, die den Strahl veranlaßt, zu konvergieren, und einen engsten Abschnitt 542 aufzuweisen, der im wesentlichen im Mittelpunkt des in der Reaktionsvertiefung gebildeten Fluidmeniskus 480 liegt. Eine zweite Öffnung 544 beschränkt weiterhin den Lichtstrahl, so daß Streulicht nicht durch den transparenten Boden 476 der Reaktionsvertiefung hindurch gehen kann.

Die von der Fokussierungslinse 540 definierte optische Achse ist ebenfalls im wesentlichen senkrecht zu dem Fluidmeniskus an dessen Mittelpunkt. Es wurde herausgefunden, daß durch Fokussieren eines Lichtstrahls in der Weise, daß die optische Achse im wesentlichen senkrecht zu dem Meniskus ist, und daß so der engste Teil des Lichtstrahles den Meniskus im wesentlichen an dessen Mittelpunkt schneidet, eine von der Meniskuskrümmung verursachte Brechung minimal ist. Eine Brechung ist insbesondere unerwünscht in Extinktionsmessungen, da gebrochene Lichtstrahlen möglicherweise nicht in einen Detektor gelangen und daher unkorrekt als von der Flüssigkeitsprobe absorbiert interpretiert werden. Bei der vorliegenden Erfindung wird der Detektor 546 direkt oberhalb der offenen Oberseite der Reaktionsvertiefung angeordnet und hat einen Durchmesser, der etwa doppelt so groß ist wie der erwartete Durchmesser des Lichtstrahls an dem Detektor.

Das Meniskusfokussierungssystem ist in einem unteren optischen Gehäuse 548 unterhalb der langgestreck-

ten Inkubationsoberfläche 50 enthalten. Acht Öffnungen 550 sind darin gebildet, um den Lichtstrahl dadurch gelangen zu lassen. Die Detektoren 546 sind in einer oberen Einheit 552 angeordnet, die, wie am besten aus Fig. 3 zu entnehmen ist, einen ausreichenden Abstand von der langgestreckten Inkubationsoberfläche 50 aufweist, so daß eine Platte zwischen diesen hindurchgehen kann.

Das Fotodensitometer weist ebenfalls eine Vielzahl von Filtern 554 mit unterschiedlichen Transmissionscharakteristika auf. Die Filter sind auf einem drehenden Riemen befestigt, der von einem dem Antriebsmotor 152 ähnlichen Wechselstromtriac-gesteuerten Antriebsmotor 558 angetrieben wird. Der Antriebsmotor 558 verwendet einen dem Rückkopplungsmechanismus 156 ähnlichen Rückkopplungsmechanismus, damit das Computersteuerungssystem 14 in der Lage ist, die geeigneten Filter für die durchzuführenden Tests auszuwählen.

Das elektronische Servicemodul 16 enthält acht Schaltungskarten. Die ersten und zweiten Schaltungskarten 570 enthalten die Triacsteuerschaltungen für alle Wechselstromtriebmotoren in der Hauptvorrichtung 12. Die dritte und vierte Schaltungskarte 572 enthalten die HP HCTL-1000-Gleitstromschaltungen für die Gleichstrommotoren in der Hauptvorrichtung. Die fünfte Schaltungskarte 574 enthält die Analog/Digitalumwandler für jeden der 16 optischen Detektoren 546 in dem senkrechten Fotodensitometer 88. Die siebte Schaltungskarte 578 enthält Ein- bzw. Ausgänge, die von dem Computer verwendet werden, um mit dem elektronischen Servicemodul in Verbindung zu treten. Die achte Schaltungskarte 580 enthält Eingänge und Verbinder zum Verbinden der Hauptvorrichtung 12 mit dem elektronischen Servicemodul 16. Der Computer und der elektronische Servicemodul benutzen ebenfalls Leistungsversorgungen, die nicht dargestellt sind.

Verschiedene Modifikationen der Erfindungen werden betrachtet. Daher soll die obige Beschreibung nicht als begrenzend angesehen werden. Beispielsweise kann die Hauptvorrichtung 12 mit einer einzigen Verdünnungsvertiefung 582 versorgt werden, die eine Ableitung aufweist, die leistungsmäßig mit der Waschstationansaugleitung 368 verbunden ist. Verdünnungen können in diesem einen Becher anstelle von getrennten Verdünnungsbechern 348 auf der Verdünnungsbecherschablone 346 für jedes der Teströhren durchgeführt werden. Verschiedene andere Modifikationen können an den Pumpen und Motoren, die die verschiedenen Komponenten der Hauptvorrichtung 12 antreiben, durchgeführt werden, ohne von der Lehre der Erfindung abzuweichen. Beispielsweise können andere Vorrichtungen als die drucksensitiven Membranen in der Ladestation verwendet werden, um die senkrechte Anordnung eines identifizierten Teströhrlchens zu bestimmen.

Anstelle des Fotodensitometers kann auch eine andere Einrichtung zur Messung der Absorption und/oder Extinktion und/oder Absorbanz durch das Material in den Reaktionsvertiefungen verwendet werden.

- Leerseite -

3736632

Nummer: 37 36 632
Int. Cl. 4: G 01 N 35/00
Anmeldetag: 29. Oktober 1987
Offenlegungstag: 19. Mai 1988

61

FIG. I

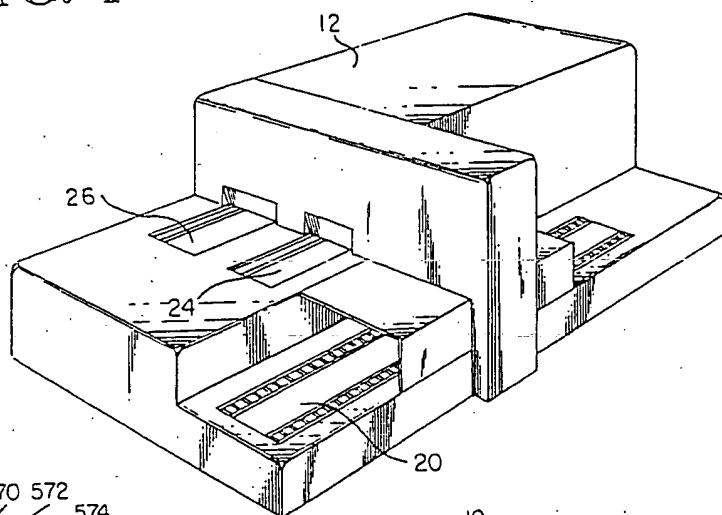
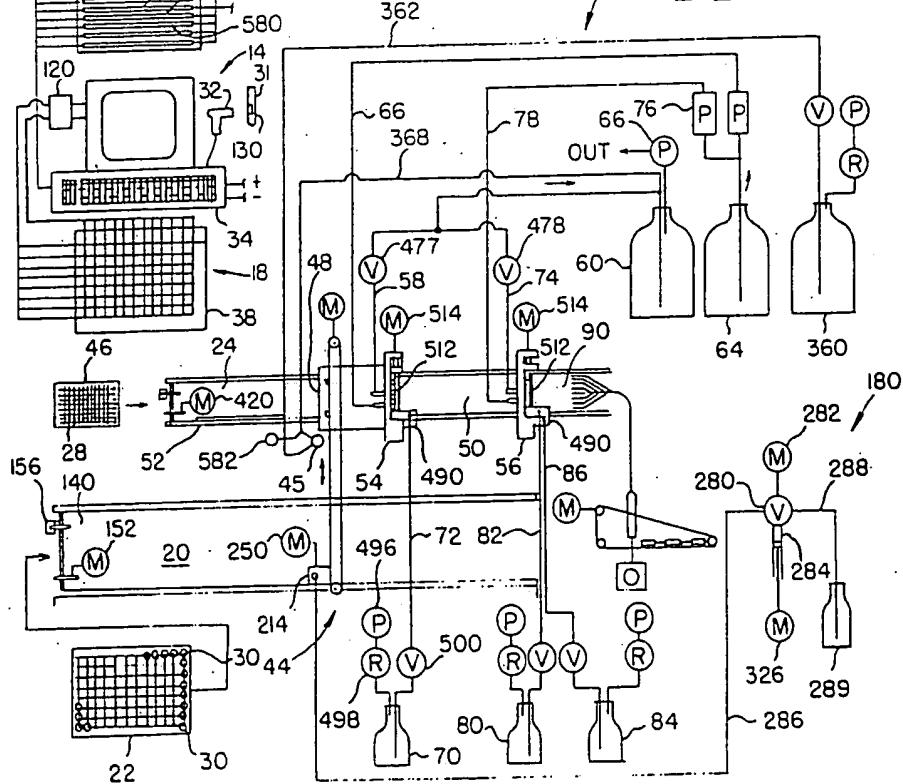


FIG. 2



3736632

1-18

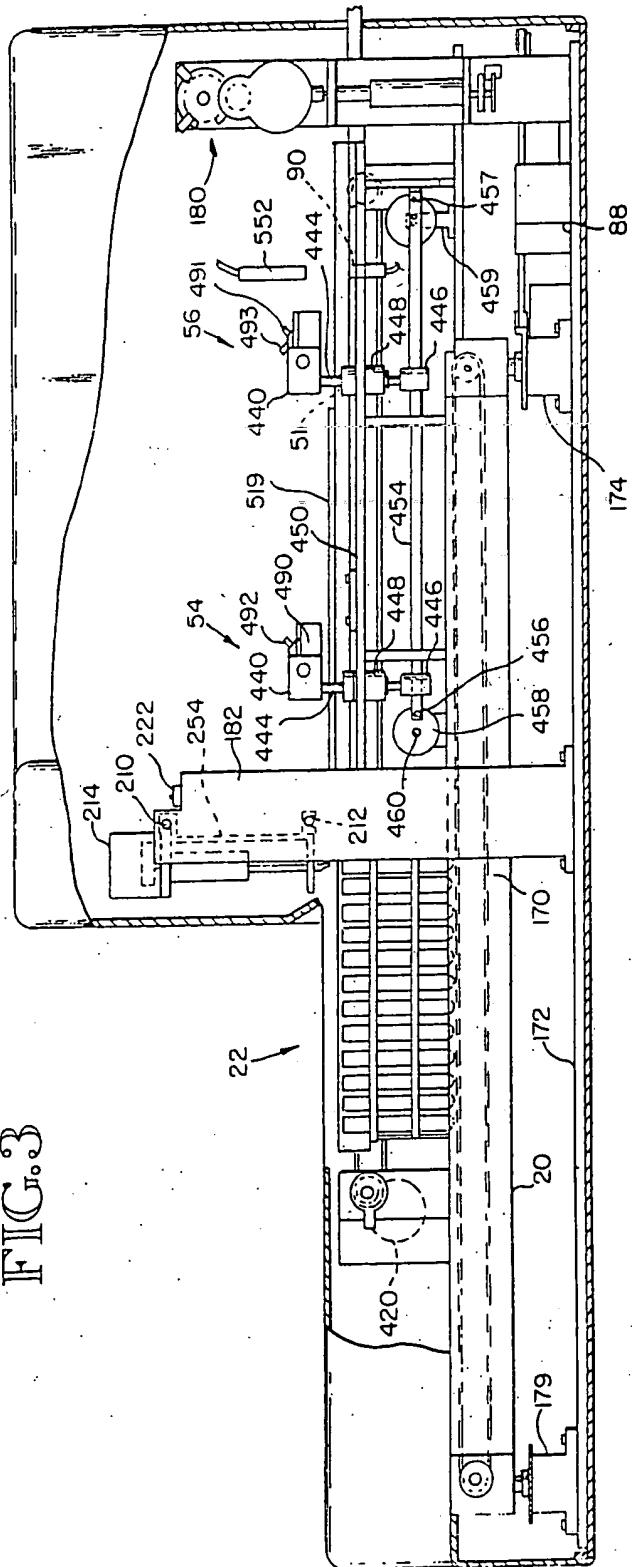
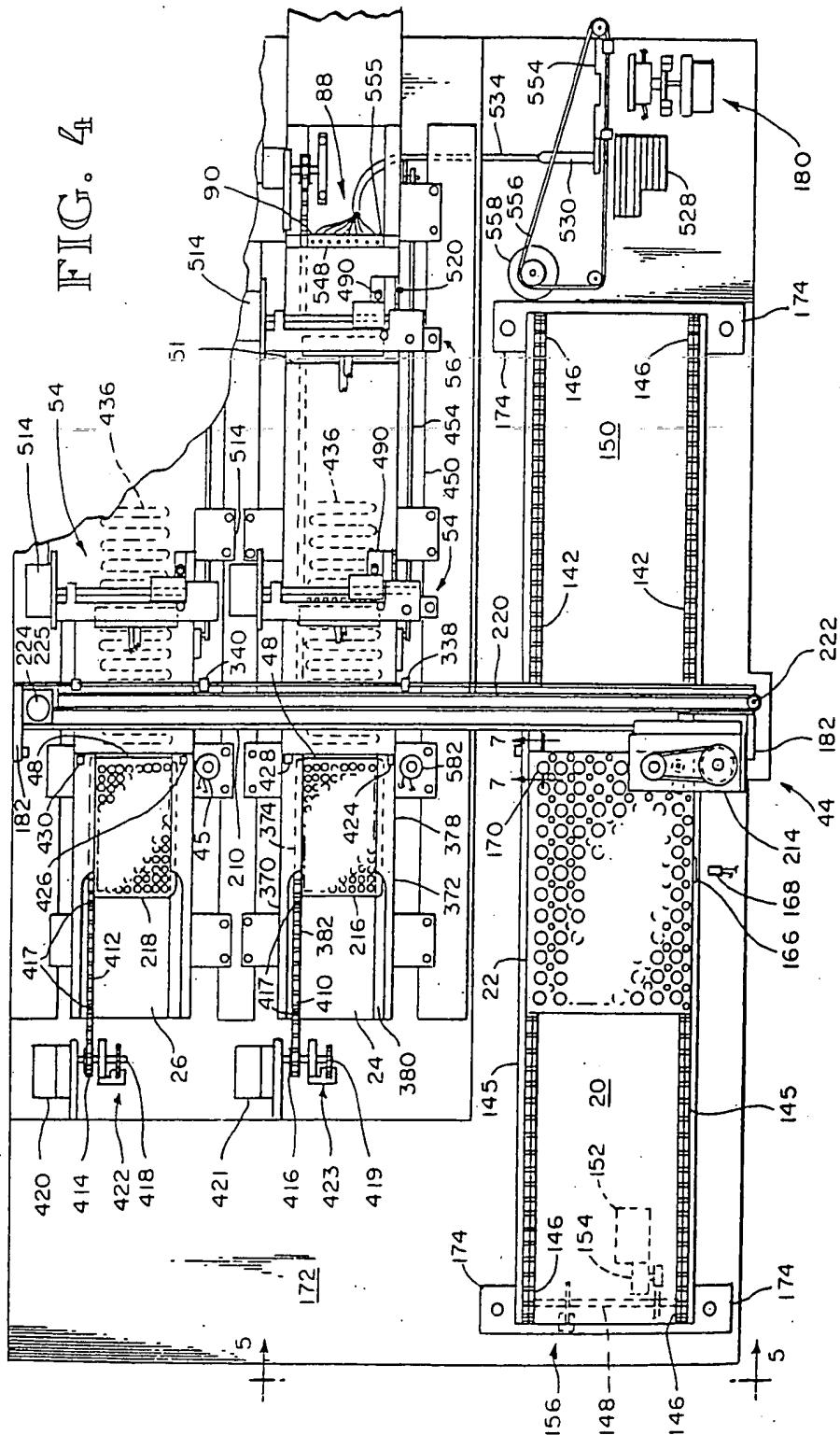


FIG. 3

3736632



3736632

64 1 67

FIG. 5

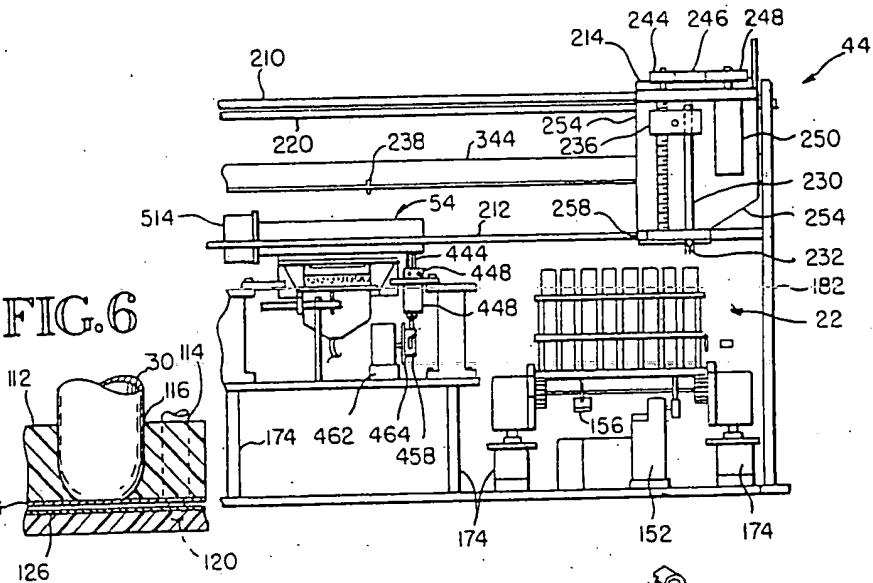


FIG. 6

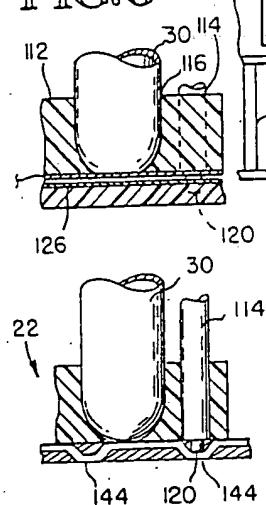


FIG. 7

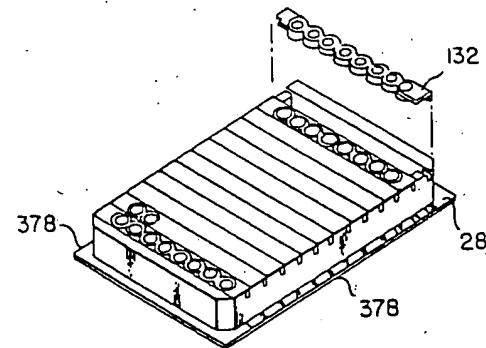


FIG. 9

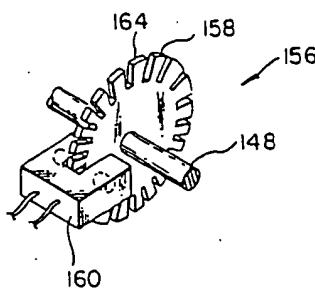
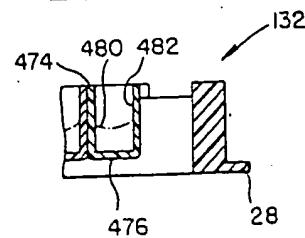


FIG. 8

FIG. 10



3736632

FIG. 11

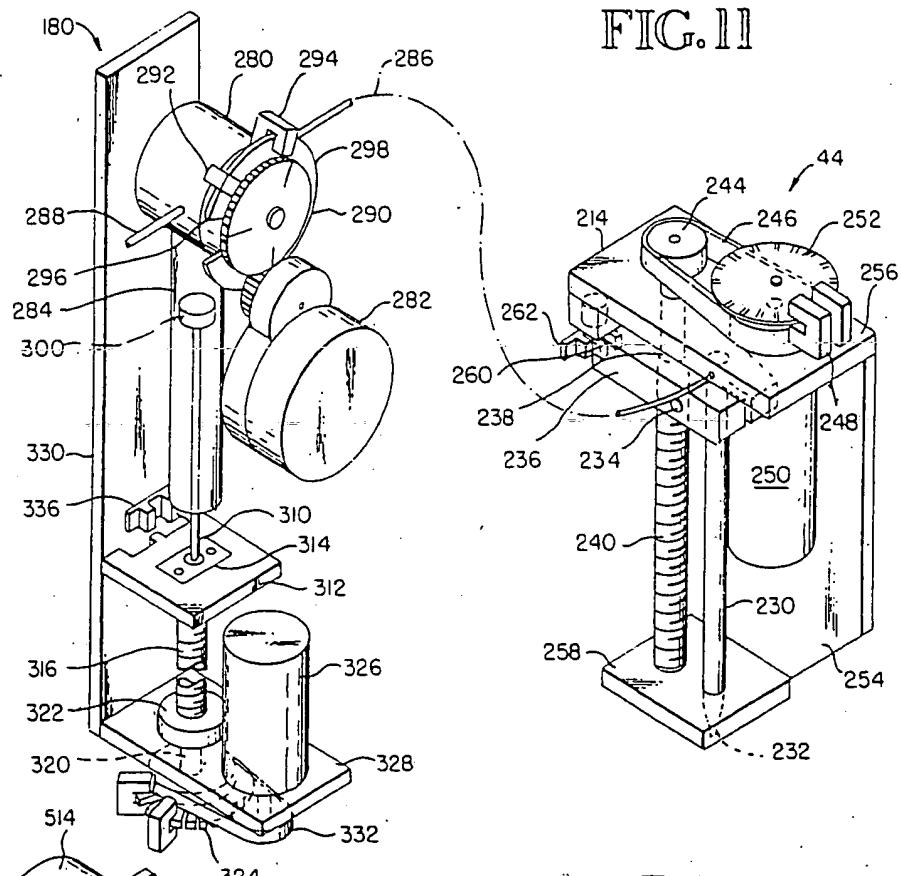


FIG. 12

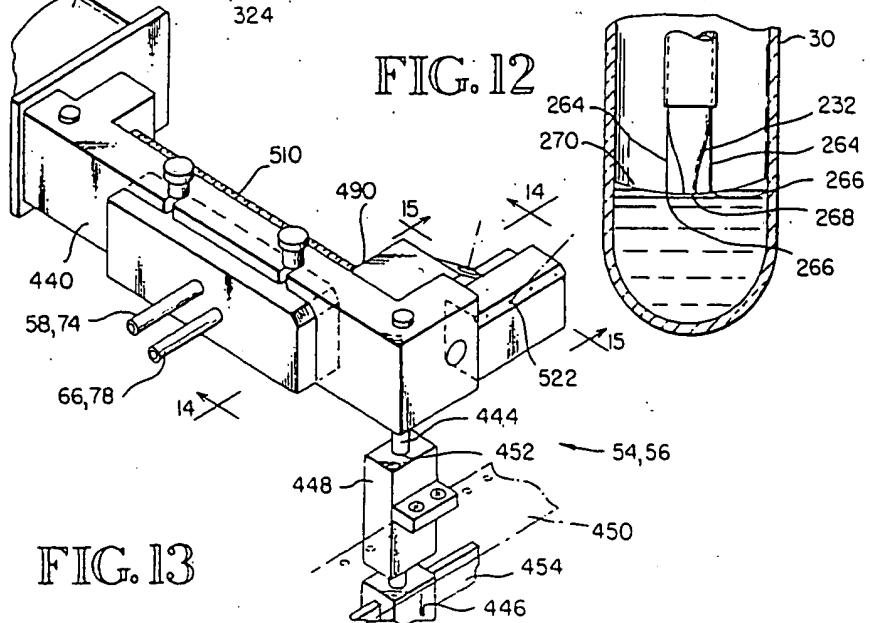


FIG. 13

3736632

FIG. 14

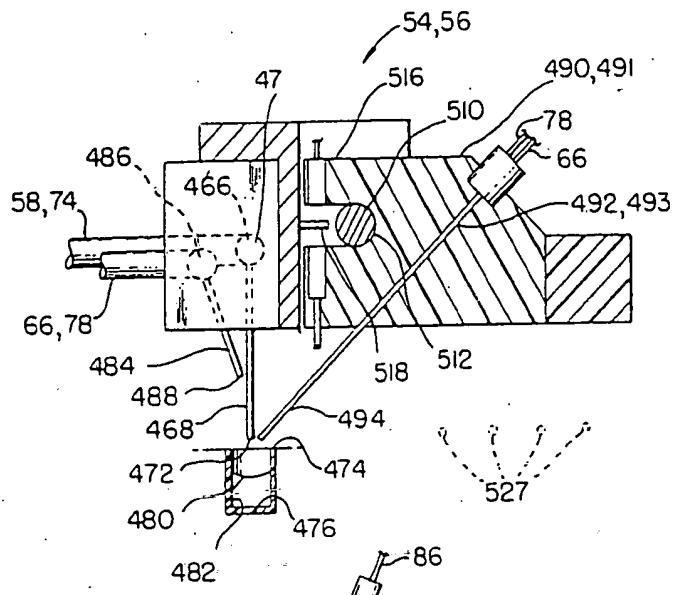


FIG. 15

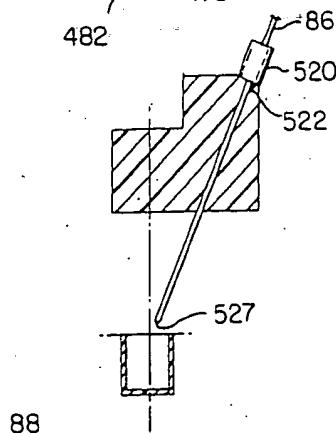


FIG. 16

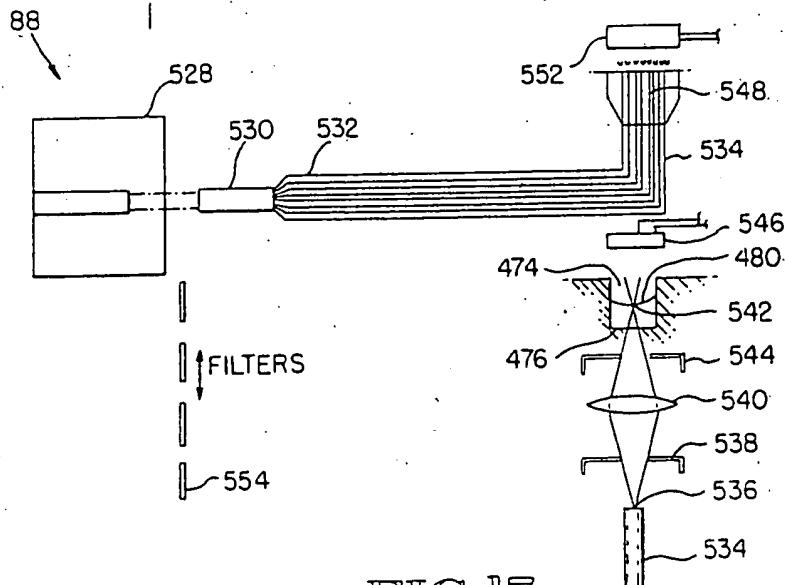
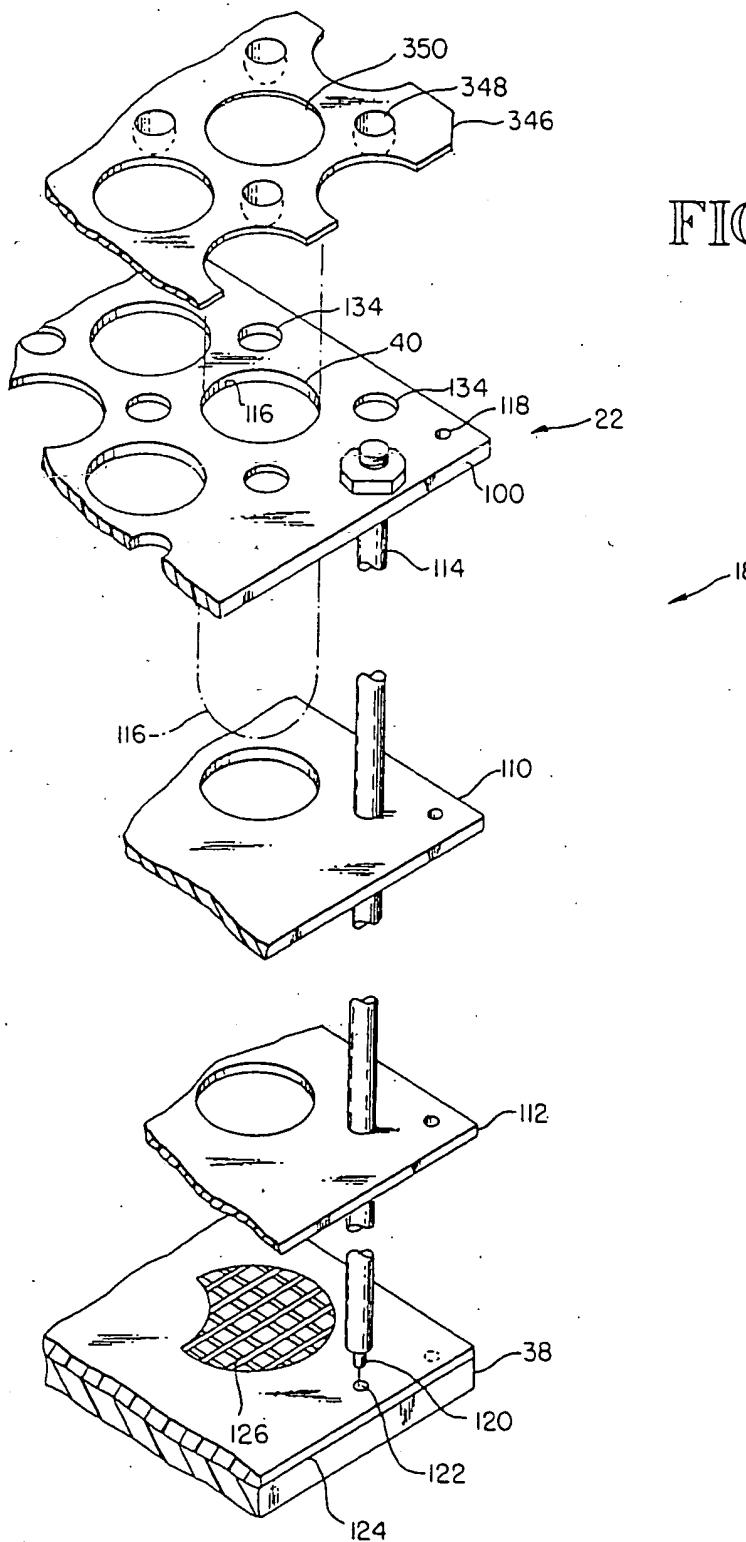


FIG. 17

3736632

FIG. 18



ORIGINAL INSPECTED